



ŠTUDENSKI MEDICINSKI RAZISKOVALNI KONGRES 2024

- 3** Uvodnik – *Manca Bregar*
- 5** Znanstveni prispevki – raziskovalni in pregledni članek – *Gašper Tonin*
- 11** Predstavitev poteka doktorskega študija na podlagi primera – *Iztok Potočnik, Teodora Zupanc*
- 17** Mikrodializa jeter – neposredno znotrajjetrno spremljanje – *Sergej Godec*
- 27** Predatorske revije in ostale pasti za mlade raziskovalce – *Ksenija Geršak*
- 35** Matične celice in zunajcelični vezikli za zdravljenje očesnih bolezni – *Janina Simončič, Primož Rožman, Zala Lužnik Marzidovšek, Marko Hawlina*
- 49** Raziskovanje in novosti v travmatologiji – *Matevž Tomažević*
- 57- Izvlečki**

MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 63; Supplement 1; Marec 2024

ŠTUDENTSKI MEDICINSKI RAZISKOVALNI KONGRES 2024

Zbornik predavanj

Niko Farič, Alen Hadžič, Julija Kalcher,
Gaj Kušar, Živa Šubic, Matic Ivančič,
Tinka Mesarič

ORGANIZACIJSKA EKIPA

Manca Bregar, Hana Rakuša, Rok Erzar,
Anja Horvat, Tamara Jarm, Matija Kiker,
Lucija Kobal, Gaja Markovič, Nastja
Medle, Eva Pušnik, Gašper Tonin, Uroš
Tršan, David Vidmar, Nina Zimič, Ines
Žabkar, Larisa Žerovnik, Taja Bedene,

POKROVITELJI

Zdravniška zbornica Slovenije,
Atlantic Droga Kolinska d. o. o.,
KIMI d. o. o.
e-Študentski servis

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Manca Bregar

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

TEHNIČNI UREDNIKI

Taja Bedene, Niko Farič, Alen Hadžič,
Julija Kalcher, Gaj Kušar, Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Rok Erzar, Anja Horvat, Tamara
Jarm, Matija Kiker, Lucija Kobal, Gaja
Markovič, Nastja Medle, Eva Pušnik,
Gašper Tonin, Uroš Tršan, David Vidmar,
Nina Zimič, Ines Žabkar, Larisa Žerovnik,
Tinka Mesarič, Matic Ivančič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

ŠTUDENTSKI MEDICINSKI RAZISKOVALNI KONGRES 2024

- 3 Uvodnik – *Manca Bregar*
- 5 Znanstveni prispevki – raziskovalni in pregledni članek – *Gašper Tonin*
- 11 Predstavitev poteka doktorskega študija na podlagi primera – *Iztok Potočnik, Teodora Zupanc*
- 17 Mikrodializa jeter – neposredno znotrajjetrno spremljanje – *Sergej Godec*
- 27 Predatorske revije in ostale pasti za mlade raziskovalce – *Ksenija Geršak*
- 35 Matične celice in zunajcelični vezikli za zdravljenje očesnih bolezní – *Janina Simončič, Primož Rožman, Zala Lužnik Marzidovšek, Marko Hawlina*
- 49 Raziskovanje in novosti v travmatologiji – *Matevž Tomažević*

Izvečki

- 57 Ugotavljanje uspešnosti zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z naprednimi zdravili v prvi liniji – *Živa Šubic, Gregor Novak*
- 59 Vloga endoskopskega ultrazvoka pri ugotavljanju holedoholitijaze pri akutnem pankreatitisu – *Žan Peter Černe, David Drobne*
- 63 Primerjava biokemijskih in kliničnih označevalcev za opredelitev motenj cirkadianega ritma pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju – *Maruša Jerše, Eva Kočar, Cene Skubic, Miha Moškon, Julija Šmon, Leja Dolenc Grošelj, Damjana Rozman*
- 65 Odkrivanje morebitnih genetskih vzrokov pri otrocih s cerebralno paralizo – *Ana Trebše, Ula Arkar, Jernej Kovač, Mihael Rogač, Anja Troha Gergeli, Robert Šket, Tina Bregant, David Neubauer, Borut Peterlin, Damjan Osredkar*
- 67 Test aktivacije bazofilcev pri pacientih s pozitivnim kožnim testom na amoksicilin in amoksiklav – *Danilo Češljarc, Matija Rijavec, Mitja Košnik*
- 69 Analiza rezultatov zdravljenja bolnikov z akutnim divertikulitisom debelega črevesa na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana – *Klemen Štupar, Rok Blaž, Jurij Janež*

- 71** Rast zgornje čeljustnice in analiza Huddart-Bodenham indeksa v obdobju mlečne denticije pri otrocih z enostransko heilognatopalatoshizo – *Eva Veršič, Martina Drevenšek, Andreja Eberlinc, Jakob Sajovic, Anina Lesjak Setnikar, Alja Plut, Jasmina Primožič*
- 73** Vpliv električnega spodbujanja avrikularne veje vagusa na breme atrijskih aritmij pri bolnikih s paroksizmalno atrijsko fibrilacijo – *Benjamin Jezernik, Ingrid Tušar, Matic Cesar, Matjaž Šinkovec*
- 75** Testiranje natančnosti računalniško vodene vstavitve zobnega vsadka z uporabo retencijskega kirurškega vodila na fantomskem modelu – *Luka Fijavž, Tom Kobe, Domen Kanduti, Aleš Fidler, Rok Gašperšič*
- 77** Uporaba infrardeče spektroskopije s Fourierjevo transformacijo pri oceni strukturnih sprememb v skeletnih mišicah pri sladkorni bolezni tipa 2 – *Anja Šerbec, Barbara Zupančič, Chiedozie Kenneth Ugwoke, Mohamed Elwy Abdelhamed Abdelmonaem, Armin Alibegović, Erika Cvetko, Jože Grdadolnik, Nejc Umek*
- 79** Vpliv debelosti na biokemijske in strukturne lastnosti skeletnih mišičnih vlaken – *Lucija L. Laubry, Urša Kržišnik, Nejc Umek, Erika Cvetko, Simon Horvat*
- 81** Vpliv pretočne citometrije na preživetje bolnic po kirurškem zdravljenju mejno malignega tumorja jajčnikov – *Leja Kupljen, Karin Kovač, Andrej Cokan, Darja Arko*
- 83** Imunohistokemična analiza izražanja glukokortikoidnih receptorjev pri zgodnjem raku dojke in njihov vpliv na odgovor na zdravljenje z neoadjuvantno sistemsko terapijo – *Marjetka Sraka, Cvetka Grašič Kuhar, Barbara Gazič*
- 85** Analiza telesne dejavnosti študentov medicine in njen vpliv na telesno sestavo študentov medicine – *Andraž Jahič, Primož Burkat, Nada Rotovnik Kozjek*
- 87** Primerjava ploskovne in SPECT/CT perfuzijske scintigrafije pljuč pred operativnimi posegi – *Filip Evgen Bergant, Matic Jože Grdadolnik, Monika Štalc, Jan Jamšek*
- 89** Psihofizični dejavniki tveganja za bolečino po operativnem zdravljenju zloma distalnega dela koželjnice – *Petra Prosen, Manja Vidic, Maja Šoštarich, Neli Vintar*
- 91** Vpliv hrupa na fiziološke parametre novorojenčkov – *Zala Kogoj, Lana Lah*
- 93** Priprava endometrija za prenos zamrznjenih zarodkov v povezavi s perinatalnimi izidi – *Tina Lapajne, Lara Lojen Valentak*
- 95** Serumski označevalci granulomskega vnetja in razvoja fibroze pri sarkoidozi – *Martin Verbič, Marjeta Terčelj, Katja Lakota*
- 97** Povezava med debelostjo in kratkoročnimi izidi laparoskopske resekcije jeter – izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Maribor – *Tajda Španring, Špela Turk, Irena Plahuta, Kevin Laufer, Tomislav Magdalenič, Aleks Brumec, Stojan Potrč, Arpad Ivanecz*
- 99** Vpliv bisoprolola na delovanje kardiovaskularnega sistema in simptomatiko pri odraslih bolnikih z dolgim COVID-19 – *Urban Učanjšek, Matija Barba, Robert Marčun, Boštjan Rituper*
- 101** Matične celice in zunajcelični vezikli za zdravljenje očesnih bolezni – *Janina Simončič, Primož Rožman, Zala Lužnik Marzidovšek, Marko Hawlina*
- 103** Etični vidiki cepljenja zdravstvenih delavcev – *Julija Kalcher, Vid Rotvejn Pajič*

Uvodnik

Mineva že deset let, odkar so se uredniki Medicinskih razgledov prvič odločili za organizacijo Študentskega medicinskega raziskovalnega kongresa – ŠMRK-a. Prvotni namen je bil omogočiti kolegicam in kolegom, da predstavijo svoje raziskovalno delo, in s tem posredno spodbujati nove generacije raziskovalcev na naši medicinski fakulteti. Sledile so različne iteracije kongresa, vsaka skladna z vizijo, ki jo je zanjo imelo takratno uredništvo. Tako smo prešli s predstavitev plakatov na predavanja in navsezadnje okrogle mize, letos pa smo se odločili združiti najbolj sprejete dele preteklih ŠMRK-ov in tako v dogodek vključiti tako predavanja kot predstavitve plakatov o raziskavah študentov medicine.

Raziskovanje in znanstveno pisanje sta izjemno pomembna tako za delo posameznega zdravnika kot celotno medicinsko stroko, katere različna področja brez rigoroznega in nenehnega raziskovanja nikoli ne bi videla napredka. To velja tudi za kirurgijo, v kateri je stalen napredek ključen za zagotavljanje najvišjih standardov varnosti in kakovosti oskrbe bolnikov. Seveda ima tudi raziskovanje v kirurgiji omejitve in določene posebnosti, ki smo jih skušali udeležencem približati z letošnjo temo kongresa. Morda se bo poslušalcem sprva zdelo nenavadno, da smo k sodelovanju povabili predavatelje z raznolikih področij, ki na prvi pogled nimajo veliko skupnega s kirurgijo, a je bilo to narejeno z namenom, da že z naborom predstavljenih tem prikažemo, kako ključna sta interdisciplinarno sodelovanje in učinkovito timsko delo strokovnjakov s predkliničnega ter kliničnega področja.

Ponosna sem na člane trenutnega uredništva Medicinskih razgledov, ki je mesece z vnemo vlagalo nešteto ur truda v organizacijo dogodka, in seveda na vse kolegice in kolege, ki so že naredili prve korake v svet raziskovanja ter se spopadli s svojimi prvimi raziskovalnimi nalogami. Iskreno bi se zahvalila predavateljem za sodelovanje in pripravo tako prispevkov, ki so v celoto zaokroženi v tem zborniku, kot tudi nazornih predavanj, ki poslušalcem nudijo vpogled v zakulisje raziskovanja na področju kirurgije. Vsem udeležencem v imenu uredništva želim prijetno preživeti kongres v upanju, da bomo z njim prispevali k raziskovalnemu razvoju novih generacij bodočih zdravnikov.

Manca Bregar,
glavna urednica

Gašper Tonin¹

Znanstveni prispevki – raziskovalni in pregledni članek

Scientific Manuscript – A Research and Review Paper

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: raziskovalni prispevek, pregledni prispevek, sistematični pregled, pisanje znanstvenih člankov, strokovno besedilo, znanstveno besedilo

V znanstvenih prispevkih, objavljenih v periodičnih znanstvenih revijah ali drugih gradivih, raziskovalci predstavijo rezultate raziskav. Čeprav obstaja več tipov znanstvenih prispevkov, ki se razlikujejo tako strukturno kot glede na moč dokazov, je pri vseh zaželeno, da so vsebinsko in tehnično urejeni, besedilo pa sledi rdeči niti. Predstavili smo načela pisanja znanstvenega prispevka, opisani pa so tudi najpogostejši tipi prispevkov v znanstvenih revijah. Podrobneje se osredotočimo predvsem na raziskovalne in pregledne članke. Pri prvih je predstavljena struktura »uvod, metodologija, rezultati in razprava« (angl. *introduction, methods, results, and discussion*, IMRAD), pri preglednih člankih pa dva pogosta tipa, narativni pregled literature in sistematični pregled literature.

ABSTRACT

KEY WORDS: research paper, review paper, systematic review, scientific writing, professional text, scientific text

Researchers present the results of their research in scientific papers published in periodical scientific journals or other publications. Although there are several types of scientific papers, differing both structurally and in terms of the strength of the evidence they express, it is desirable for all of them to be well-organized in terms of content and technical quality, and for the text to follow a common thread. This paper introduces the principles of writing a scientific paper and describes the most common types of papers in scientific journals. In particular, we focus on research and review articles. The former are structured as having an introduction, methods, results, and discussion format (IMRAD). Moreover, we present two common types of review articles: the narrative literature review and the systematic literature review.

¹ Gašper Tonin, dr. med., dipl. slov. in lit. komp., mag. štud. slov. in spl. jez., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani, AŠkerčeva cesta 2, 1000 Ljubljana; toningasper@gmail.com

UVOD

Za uspešno delovanje in razvoj stroke je nujno, da znanstveniki objavljajo svoje izsledke v periodičnih in drugih publikacijah. Pogosto je raziskovalni znanstveni prispevek v znanstveni reviji edina oblika poročila o raziskavi, ki je dostopna preostali znanstveni skupnosti. V strokah z dolgo tradicijo, ki imajo izpiljen in sistematično urejen tudi postopek raziskovanja, so se razvili standardizirani načini poročanja o novih in preteklih izsledkih. Ti »vnaprej predpisani« besedilni vzorci omogočajo bolj sistematičen pregled nad vsebino in hitrejši prenos informacij, pomembno pa je, da se jih priuči strokovnjak, ki se začenja ukvarjati z raziskovanjem svojega področja. Čeprav je tudi odstop od predpisane strukture prispevka lahko vsebinsko pomemben in včasih zaželen, ker med drugim kaže na avtorjev slog, se je treba zavedati, da večina znanstvene skupnosti (vključno z uredniki periodičnih znanstvenih revij) pričakuje, da pisec upošteva načela znanstvenega pisanja.

V nadaljevanju so predstavljeni glavni tipi znanstvenih prispevkov v medicini, podrobneje pa sta opisana raziskovalni prispevek in pregledni prispevek.

TIPI ZNANSTVENIH PRISPEVKOV V MEDICINI

Tipe prispevkov lahko razdelimo na več različnih načinov, pri čemer obstajajo tako bibliografske razdelitve kot tiste, ki se uporabljajo za točkovanje (npr. za pedagoške nazive). Indeksiranje v podatkovni bazi MEDLINE npr. predvideva kar več kot 170 različnih tipov dokumentov.

Znanstvene revije imajo običajno v navodilih za avtorje določeno, kakšne tipe prispevkov objavljajo. V Medicinskih razgledih tako npr. objavljamo klinične primere, pregledne znanstvene prispevke in raziskovalne znanstvene prispevke. Največ periodičnih revij sicer deli prispevke na raziskovalne prispevke, pregledne prispevke

(te na narativne in na sistematične pregledne prispevke), metaanalize, predstavitev primerov, komentarje avtorjev, komentarje urednikov in pisma urednikom (1).

Hierarhija dokazov (angl. *hierarchy of evidence*) deli dokaze v medicini glede na njihovo kakovost. Čeprav sledi naravi samega raziskovanja, se pomembno kaže tudi v tipih znanstvenih prispevkov. Najmanjšo kakovost dokazov za človeka imajo raziskave na živalih, sledijo pa jim klinični primeri ali serije primerov. Večjo moč imajo raziskave s skupinami ljudi, npr. opazovalne raziskave in randomizirane kontrolirane raziskave. Največjo moč imajo po dobro opisanem postopku pridobljeni pregledi rezultatov večje skrbno izbrane skupine raziskav z enakim raziskovalnim vprašanjem. Če ob tem ni bila narejena statistična analiza, ki bi združevala ugotovitve različnih raziskav, gre za sistematični pregled, če je bila taka analiza izvedena, pa gre za metaanalizo (2).

OSNOVE PISANJA ZNANSTVENEGA PRISPEVKA

Osnovno vprašanje, na katero moramo odgovoriti, preden se lotimo pisanja katerega koli besedila, je: »Komu je besedilo namenjeno in kje bo objavljeno?« Znanstvena besedila so seveda namenjena strokovnjakom posameznega področja, revija, v kateri bomo prispevek objavili, pa običajno predpiše osnovna navodila avtorjem glede oblike prispevka, ki jim moramo slediti. Ta se glede na tip prispevka razlikujejo, najbolj stroga pa so običajno glede strukture raziskovalnih prispevkov. Navodila revije je tako dobro preveriti že pred pisanjem, zagotovo pa jih moramo preveriti pred oddajo, da se prepričamo, da smo pravilno navajali literaturo, oblikovali pripise nad/pod slikami itd.

Vsak znanstveni prispevek mora imeti logično strukturo, ne glede na tip prispevka. Bralec se mora v prispevku znajti, besedilo pa mora slediti rdeči niti. To najlažje dosežemo s smiselno členjenostjo besedila, osnutek razdelitve na podpoglavja pa je

najbolje ustvariti že pred pisanjem. Čeprav vsak avtor sčasoma razvije svoj proces in način pisanja, si lahko pomagamo z nekaterimi osnovnimi koraki in načeli (3):

- Že pred začetkom pisanja si organiziramo čas za pisanje. Pri tem si lahko določimo tudi roke za izdelavo osnutka, pisanje posameznih podpoglavij in končno tehnično oblikovanje.
- Če prispevek pišemo skupaj s soavtorji, poskrbimo za delitev dela in seznanjenost vseh avtorjev s časovnico in osnutkom.
- Pred pisanjem moramo nujno dobro poznati temo, o kateri bomo pisali, saj bomo le na ta način pripravili tudi primeren osnutek.
- Izberemo publikacijo, v kateri nameravamo objaviti prispevek. To nam olajša tehnično oblikovanje (oblikovanje naslovov, virov itd.), ki ga med pisanjem lahko prilagodimo.
- Pred pisanjem pripravimo skeletno zasnovo prispevka – zapišemo vsa podpoglavja in nanizamo ideje, kaj bi bilo morda smiselno vključiti v vsakega od podpoglavij. Pri pisanju se nato k tej zasnovi lahko večkrat vrnemo.
- Pri pisanju prispevka upoštevamo tehnične smernice revije, za citiranje pa uporabimo primeren računalniški program.
- Ko je prispevek končan, celotno besedilo še enkrat pregledamo, poleg tega pa ga posredujemo tudi vsem avtorjem, da ga dopolnijo in potrdijo pred oddajo. Pri tem upoštevamo smernice Mednarodnega odbora urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), ki predvidevajo izpolnjevanje štirih osnovnih meril za določanje avtorstva.

RAZISKOVALNI PRISPEVEK

Raziskovalni prispevek je poročilo o izvedeni raziskavi, ki zajema teoretična izhodišča, potrebna za razumevanje zasnove raziskave, uporabljeno metodologijo, statistično analizo in poročilo o rezultatih, ki mu je dodan tudi komentar rezultatov.

Struktura znanstvenega raziskovalnega prispevka je v večini revij s področja medicine enaka, saj sledijo mednarodno uveljavljeni obliki znanstvenega poročanja »uvod, metodologija, rezultati in razprava« (angl. *introduction, methods, results, and discussion*, IMRAD). Danes tej obliki sledi več kot 80 % raziskovalnih prispevkov; na podlagi te strukture pa so oblikovana tudi navodila za pisanje Prešernove naloge (4). Večina revij usmerja, da je treba strukturo IMRAD upoštevati tudi pri pripravi izvlečkov in ne le pri oblikovanju glavnine besedila. Pri pripravi prispevka si lahko pomagamo z različnimi smernicami, za pripravo prospektivnih randomiziranih raziskav so npr. uporabne smernice CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

V uvodu oz. izhodiščih (angl. *introduction*) je predstavljen odgovor na vprašanje: »Zakaj si sploh začel/-a z raziskavo/s pisanjem?« Običajno je teoretične narave in povzema že obstoječe znanje. Namen uvoda je, da bralca pripravi, da bo razumel vsebino raziskave, hkrati pa ga prepriča o njeni smiselnosti. Obenem mora ohraniti tudi njegovo zanimanje, da bo prebral celoten prispevek. Najpogostejša napaka pri pisanju uvoda je, da je ta predolg, saj naj bi zajemal le približno 10–20 % dolžine celotnega prispevka, običajno okoli 250–600 besed. Izogniti se moramo torej pasti, da bi poskušali v uvodu povzeti vse obstoječe znanje (3, 5, 6). Obstaja več različnih metod za pisanje uvoda, mdr. so taki problemsko naravnani model (angl. *problem solving model*), model ustvarjanja raziskovalnega prostora (angl. *creating a research space*, CARS) in model strukture lijaka. Večina modelov sicer predvideva prehajanje od znanega k neznanemu in opredelitev luknje v obstoječem znanju, ki jo bo raziskava nato poskušala zapolniti (3).

V metodah (angl. *materials and methods*) poskušamo odgovoriti na vprašanje: »Kaj in kako si naredil/-a?« Metode tako predstavljajo »kuharski recept«, ki mora biti dovolj natančen, da bi lahko naključni

raziskovalec ponovil raziskavo le na podlagi opisa. To zagotavlja ponovljivost rezultatov, hkrati pa omogoča, da si bralec ustvari dobro sliko o metodoloških prednostih in pomanjkljivostih. Podpoglavje o metodologiji vključuje podatke o zasnovi raziskave, časovnem okvirju raziskave, dovoljenjih etičnih komisij, udeležencih v raziskavi (vključitvena in izključitvena merila), protokolu raziskave, načinu pridobivanja podatkov, metodah za analizo podatkov itd. Zajema tudi podatke o tem, katere statistične metode smo uporabili. Poglavje lahko dodatno razdelimo na posamezna podpoglavja. Pri pisanju metodologije je treba paziti, da v njej ne podajamo rezultatov ali komentarjev, saj ti sodijo v razpravo (3, 6, 7).

V rezultatih (angl. *results*) odgovarjamo na vprašanje: »Kakšne odgovore si dobil/a?« Podatke, ki smo jih pridobili z raziskavo, le golo podajamo in jih ne komentiramo ali interpretiramo. Predstavljamo jih lahko tudi v obliki tabel ali grafov, a je nujno, da podatkov ne podvajamo. Običajno so tudi rezultati deljeni na več podpoglavij. Pri kliničnih raziskavah tako najprej npr. podamo podatke o našem vzorcu, nato pa v smiselnih sklopih predstavimo preostanek rezultatov, vključno s statistično analizo (3, 5).

Razprava (angl. *discussion*) poskuša odgovoriti na vprašanje »Kaj tvoji rezultati pomenijo?« V njej poskušamo ovrednotiti naše izsledke in jih smiselno primerjati z obstoječo literaturo. Razprave se lahko močno razlikujejo v dolžini, obliki in urejenosti, večina pa jih na ravni posameznih sklopov izsledkov sledi obliki (7, 8):

- glavni izsledki raziskave,
- primerjava z rezultati drugih raziskav,
- zaključna misel.

Na koncu razprave lahko dodamo tudi zaključek, včasih pa ta poleg poglavja o pomanjkljivostih raziskave predstavlja samostojno enoto.

Poleg naštetih sestavnih delov raziskovalni prispevek seveda lahko vsebuje

tudi druge elemente. Pisanje znanstvenega raziskovalnega prispevka je podrobneje in z več praktičnimi nasveti predstavljeno v prispevku Tonin (2020) (3).

PREGLEDNI PRISPEVEK

Pregledni prispevki podajajo kritičen povzetek že obstoječe literature, pri čemer poskušajo v eno besedilo strniti najnovejša dognanja o eni temi. Običajno vsebujejo povzetke ključnih raziskav, pri čemer sledijo toku idej raziskav. Odpirajo tudi kontroverzna vprašanja, terminološke dileme, pomanjkljivosti v obstoječem znanju in predlagajo usmeritve za nadaljnje raziskovanje (9).

Pregledne prispevke lahko prav tako razdelimo v več različnih kategorij – poznamo npr. tradicionalne narativne preglede literature (angl. *narrative review*), sistematične pregledne članke (angl. *systematic review*), preglede preglednih člankov (angl. *review of reviews*) itd. V tem prispevku se bomo podrobneje osredotočili na narativni pregled literature in sistematični pregled literature, ki sta najpogostejša tipa preglednih prispevkov. Bistvena razlika med njima je, da je v sistematičnem pregledu literature način vključitve literature v pregled natančno opisan in določen že pred samo izvedbo pregleda, pri narativnem pregledu pa avtor znanstvene prispevke, ki jih bo vključil, izbira glede na lastno mnenje o smiselnosti in kakovosti prispevka. S tem izbiranjem literature tako izbira »snov za pripovedovanje zgodbe«, po čemer je ta oblika članka dobila ime (9).

Narativni pregled literature

Narativni pregled literature je sinteza informacij in obstoječe literature o določeni temi, pri čemer način izbora pregledane literature ni posebej opisan (treba pa je opozoriti, da nekatere revije vseeno pričakujejo, da bodo na kratko opisane tudi metode za iskanje vključenih prispevkov). Kljub bolj bornemu opisu iskalnega postopka ali

odsotnosti tega je zaželeno, da avtor komentira kakovost zasnove in rezultatov vključenih raziskav. Narativni pregledi so sicer običajno namenjeni temu, da bralca seznanijo s temo in najbolj sodobnimi izsledki področja ter imajo tako pomembno pedagoško vlogo.

Za pisanje narativnega pregleda literature ne obstajajo smernice, kot jih poznamo za raziskovalni pregledni članek ali sistematični pregled literature. Ta oblika znanstvenega prispevka je tako ena od najbolj prostih in dovoljuje tudi največ svobode piscu. Obenem pa se je treba zavedati, da mora imeti tudi narativni pregled literature dobro določeno raziskovalno vprašanje oz. temo. Poleg tega literature ne sme samo povzemati, ampak je smiselno, da jo tudi kritično ovrednoti (10).

Sistematični pregled literature

Sistematični pregled literature je obsežen povzetek primarnih raziskav na visoki ravni, v katerem avtorji poskušajo zbrati raziskave na podlagi vnaprej določenega izbirnega postopka, ki temelji na raziskovalnem vprašanju. Zanj je značilno, da ima bolj zapletena pravila pisanja, kot ga ima narativni pregled literature, običajno pa pisanje avtorjem vzame tudi precej več časa. Njegova glavna prednost je, da je zaradi predpripravljenega metodologije bolj objektivni pri izbiri raziskav (11).

Pri pisanju sistematičnega pregleda (in metaanaliz) si lahko pomagamo s smernicami PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Te predvidevajo, da že pred pisanjem sistematični pregled registriramo v Mednarodnem prospektivnem registru sistematičnih pregledov (angl. *The International Prospective Register of Systematic Reviews*, PROSPERO). Na ta način se izognemo poplavi sistematičnih pregledov, ki bi proučevali isto raziskovalno vprašanje. Že pred začetkom pisanja moramo tako zagotoviti, da pred kratkim ni izšel noben prispevek, ki bi se ukvarjal

s podobnim ali enakim raziskovalnim vprašanjem. Tega moramo znati sicer tudi pravilno postaviti, da ni preširoko (Ali ima prehrana vpliv na zdravje?) ali preozko (Ali je telovadba trikrat na teden po 20 minut boljša kot telovadba dvakrat na teden po 50 minut?). Preširoko vprašanje bo namreč zajelo preveč raziskav, ki jih bomo težko pregledali in smiselno povzeli. Po drugi strani pa bo preozko vprašanje zajelo premalo raziskav, da bi lahko podali odgovor nanj.

Na podlagi raziskovalnega vprašanja nato oblikujemo vključitvena in izključitvena merila. Ob tem si lahko pomagamo s podatki, ki so zajeti v modelu preiskovanci, intervencija, primerjalna skupina, klinični izid in zasnova raziskave (angl. *participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design*, PICOS) (11, 12).

Ko vemo, kaj je naše raziskovalno vprašanje, in smo oblikovali vključitvena in izključitvena merila, lahko izberemo baze, v katerih bomo izvedli iskanje, hkrati pa sestavimo tudi iskalni niz. Pri oblikovanju tega moramo biti zelo pozorni, da zajamemo vse mogoče ključne besede, ki bi bile lahko relevantne za raziskave, ki jih iščemo. Vse z iskalnim nizom najdene raziskave nato pregledamo (sprva lahko prek naslovov in povzetkov) ter izločimo tiste, ki ne ustrezajo vključitvenim merilom oz. ustrezajo izključitvenim merilom. Raziskave, ki so ostale po tem »prvem situ«, nato še enkrat pregledamo, le da tokrat preberemo celotno besedilo. Neustrezne zopet izločimo. Število raziskav v vseh korakih tega postopka moramo natančno opredeliti (število v bazah odkritih raziskav, število izločenih raziskav v prvem krogu, število preostalih raziskav...). Postopek je priporočeno opisati s shemo PRISMA. Vse raziskave podrobno pregledamo in ocenimo tudi tveganje pristranskosti (angl. *risk of bias*). Za oceno tega je na voljo več različnih orodij; eno od teh je orodje RoB 2 (The Risk of Bias 2) za ocenjevanje pristranskosti randomiziranih raziskav (11, 12).

Rezultate raziskav objektivno strnemo, pri čemer lahko uporabimo grafične elemente. V razpravi poleg komentiranja ugotovitev proučevanih raziskav razpravljamo tudi o kakovosti vključenih raziskav, odstopenjih od rezultatov in drugih lastnostih vzorca, ki so se nam zdele nenavadne. Na koncu lahko izpostavimo možnosti za nadaljnje raziskovanje (12).

ZAKLJUČEK

Prispevki raziskovalcev so glavni način za mednarodno izmenjavo informacij med strokovnjaki. Sčasoma se je na področju znanstvenega objavljanja v medicini razvilo več različnih tipov prispevkov, pri pisanju pa je priporočeno upoštevati smernice, ki so se razvile za pomoč pri oblikovanju vsakega izmed tipov člankov. Predstavili smo delitev tipov na dve veliki skupini – raziskovalne in pregledne prispevke. Prvi predstavljajo izsledke primarne raziskave, drugi pa poskušajo povzeti ugotovitve več različnih raziskovalnih prispevkov.

LITERATURA

1. Peh WC, Ng KH. Basic structure and types of scientific papers. *Singapore Med J.* 2008; 49 (7): 522–5.
2. Wallace SS, Barak G, Truong G, et al. Hierarchy of evidence within the medical literature. *Hosp Pediatr.* 2022; 12 (8): 745–50. doi: 10.1542/hpeds.2022-006690
3. Tonin G. Kako napisati in objaviti znanstveni članek? Znanstveno pisanje in struktura znanstvenega raziskovalnega prispevka. *Med Razgl.* 2020; 59 (3): 359–78.
4. Sollaci LB, Pereira MG. The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD) structure: A fifty-year survey. *J Med Libr Assoc.* 2004; 92 (3): 364–71.
5. Geršak K. Pisanje Prešernove naloge in pogoste napake. *Med Razgl.* 2022; 61 (Suppl 1): 21–5.
6. Miklavčič D. Objavljanje rezultatov raziskav – pisanje člankov. *Elektrotehniški vestnik.* 2010; 77 (1): 75–84.
7. Jirge PR. Preparing and publishing a scientific manuscript. *J Hum Reprod Sci.* 2017; 10 (1): 3–9. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_36_17
8. Kallestinova ED. How to write your first research paper. *Yale J Biol Med.* 2011; 84 (3): 181–90.
9. Erol A. Basics of writing review articles. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2022; 59 (1): 1–2. doi: 10.29399/npa.28093
10. Agarwal E, Marshall S, Miller M, et al. Optimising nutrition in residential aged care: A narrative review. *Maturitas.* 2016; 92: 70–8. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.013
11. Harris JD, Quatman CE, Manring MM, et al. How to write a systematic review. *Am J Sports Med.* 2014; 42 (11): 2761–8. doi: 10.1177/0363546513497567
12. Turk N. Metodologija priprave sistematičnih preglednih člankov. *Zdrav Vestn.* 2021; 90 (7–8): 432–42. doi: 10.6016/ZdravVestn.3138

Iztok Potočnik¹, Teodora Zupanc²

Predstavitev poteka doktorskega študija na podlagi primera

A Case-based Presentation of a Doctoral Programme Course

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: raziskovanje, anesteziologija, doktorska disertacija

Anesteziologija, dinamično področje medicine, ponuja veliko prostora za raziskovanje. Na podlagi primera doktorske disertacije doc. dr. Iztoka Potočnika smo predstavili celoten potek raziskave in pisanja doktorske disertacije. Začetni korak vključuje izbiro raziskovalne teme, ki zagotavlja izvirnost s temeljitim pregledom že obstoječe literature. Pri omenjeni raziskavi so se osredotočili na protivnetne učinke sevoflurana pri lobektomiji z ventilacijo enega pljučnega krila. Z randomizirano prospektivno raziskavo so primerjali vnetni odgovor in število pooperativnih zapletov med dvema skupinama: v prvi skupini so bili preiskovanci anestezirani s propofolom, v drugi skupini pa s sevofluranom. Rezultati so pokazali statistično značilno prednost anestezije s sevofluranom. V našem prispevku smo s pomočjo opisa poteka raziskovanja na podlagi primera doktorata doc. dr. Iztoka Potočnika predstavili napotke in pravila za izbiro teme in metodologije, analizo in interpretacijo rezultatov, kot tudi pisanje razprave, v kateri interpretiramo rezultate v primerjavi z že obstoječo literaturo, priznavamo omejitve in predlagamo prihodnje raziskave. Naš prispevek kaže potek anestezioloških raziskav, poudarja pomen pregleda literature, zanesljivih metodologij in pomembnih prispevkov k medicinskemu znanju.

ABSTRACT

KEY WORDS: research, anesthesiology, doctoral dissertation

Anesthesiology, a dynamic field of medicine, offers a lot of space for research. On the example of the doctoral dissertation of assist. prof. dr. Iztok Potočnik, we presented the entire course of research and writing of the doctoral dissertation. The initial step involves choosing a research topic that ensures originality through a thorough review of already existing literature. Our study focused on the anti-inflammatory effects of sevoflurane in lobectomy with one-lung ventilation. In a randomized, prospective study, we compared the inflammatory response and the number of postoperative complications between two groups, one anesthetized with propofol and another with sevoflurane. The results showed a statistically significant benefit in the sevoflurane group. By using the

¹ Doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ipotocnik@onko-i.si

² Teodora Zupanc, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

doctorate of assist. prof. dr. Potočnik as an example, our article explains the guidelines and rules for choosing a topic and methodology, analyzing and interpreting the results, as well as writing a discussion, in which we interpret the results in comparison with already existing literature, acknowledge limitations and suggest future research. Finally, this summary highlights the course of anesthesiology research, highlighting the importance of literature reviews, reliable methodologies, and significant contributions to medical knowledge.

UVOD

Raziskovanje v medicini predstavlja gonilno silo medicinskega napredka. Vsako leto nas znova navdušujejo nove ideje in raziskave, ki potekajo po celotnem svetu. Z njimi se seznanjamo na različnih kongresih, s pomočjo objav v revijah in drugih prispevkov. Anestezijologija predstavlja precej mlado vejo medicine, kar nam pušča še veliko prostora za raziskovanje.

Raziskave v anestezijologiji se poglobljajo v zapleten svet anestezijskih zdravil, tehnik in perioperative oskrbe, protibolečinske in paliativne oskrbe bolnika in iščejo odgovore na še številna druga vprašanja. S sistematičnimi raziskavami želimo povečati varnost, učinkovitost in splošne rezultate dela anestezijologa (1).

Doktorski študij predstavlja enega večjih korakov v strokovno raziskovalni karieri zdravnika. Študij traja štiri leta, kurikulum je sestavljen iz različnih teoretičnih in praktičnih predmetov, ki predstavljajo pripravo za raziskovanje in pisanje doktorske disertacije.

Razpis za študij je objavljen na spletni strani Univerze v Ljubljani v začetku februarja tekočega leta.

Pred začetkom je treba izbrati mentorja za doktorski študij.

Raziskavo in pisanje doktorske disertacije bomo predstavili na primeru doktorata doc. dr. Iztoka Potočnika, dr. med., z naslovom *Antiinflammatory Effect of Sevoflurane in Open Lung Surgery with One-lung Ventilation* iz leta 2015 (2).

IZBIRA TEME

Izbira teme doktorata je prvi korak in je ključnega pomena. Z natančnim pregledom literature je treba ugotoviti, ali je tema izvirna in ali je podobna raziskava že bila opravljena. Izbira teme je odgovornost tako mentorja kot študenta doktorskega študija. Potrebno je stalno spremljanje spletnih strani (npr. ClinicalTrials.gov) kot tudi knjižnic za nove raziskave, ki potekajo po celotnem svetu (3).

Pomembno je izbrati raziskovalno temo, ki je v skladu z našimi interesi in je pomembna na našem področju. Pred začetkom raziskovanja si želimo jasno opredeliti svoje raziskovalno vprašanje in cilje naše raziskave (3).

Dodaten korak pri medicinskih kliničnih raziskavah je pridobiti soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Doc. dr. Potočnik se je, skupaj s svojo mentorico prof. dr. Vesno Novak Janković, dr. med., odločil, da bo tema njegove doktorske disertacije možni protivnetni učinek sevoflurana pri odprti lobektomiji z ventilacijo enega pljučnega krila.

PREGLED LITERATURE

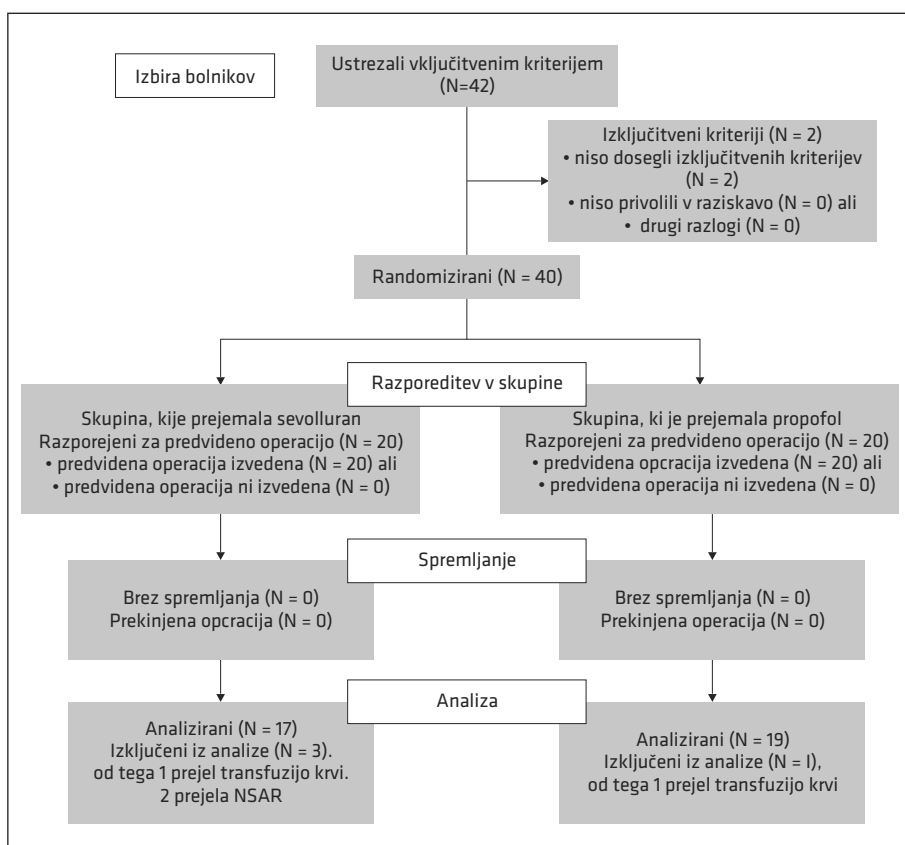
Naslednji korak je izvedba temeljitega pregleda literature, ki postavlja temelje za našo raziskavo. Preveriti moramo vse že potekajoče in obstoječe raziskave. Na ta način lahko ugotovimo, kje so vrzeli v znanju stroke. Vse že obstoječe objave, ki se navezujejo na našo temo, temeljito preučimo in lahko uporabimo kot mejnike pri naši raziskavi (3).

ZASNOVA RAZISKAVE IN METODOLOGIJA

Raziskovalni načrt in metodologija sta najpomembnejša dela raziskave. Natančno je treba določiti materiale, metode in postopke zbiranja podatkov. Običajno materiali in metode opisujejo vključitvene kriterije, število bolnikov, njihovo starost, težo in druge antropometrične parametre, vrste kirurških posegov in anestezije, če se uporabljajo, ter podroben opis metodologije raziskave. Pred izvedbo raziskave lahko izvedemo manjšo, pilotno raziskavo, ki je pomembna za izboljšanje kakovosti in učinkovitosti glavne raziskave (3). Z njeno pomočjo povečamo varnost naše raziskave in potencialne izbire, preučimo postopek

randomizacije in zaslepitve, povečamo izkušnje raziskovalcev ter zagotovimo ocene za izračun potrebne velikosti vzorca (4).

Doc. dr. Potočnik in sodelavci so se odločili za randomizirano, prospektivno raziskavo, ki je vključevala 40 bolnikov, starih 20–70 let, s fizičnim statusom I–III Ameriškega združenja anesteziologov (American Society of Anesthesiologists, ASA), predvidenih za elektivno odprto lobektomijo z ventilacijo enega pljučnega krila. Določili so tudi izključevalne kriterije: anamneza preobčutljivosti na zdravila, zasvojenosti z drogami, zdravljenje s psihotropnimi zdravili, hude psihiatrične bolezni in bolezni osrednjega živčnega sistema, vztrajna uporaba tobaka, bolezni avtoimunskega sistema, sladkorna



Slika 1. Grafični prikaz poteka raziskave. N – število bolnikov (angl. *number of patients*), NSAR – nesteroidni antirevmatiki.

bolezen, srčno popuščanje, klinično pomembne obstruktivne in restriktivne pljučne bolezni, pljučna hipertenzija, obstoječe motnje strjevanja krvi in zgodovina zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili štiri tedne pred operacijo. Vsi bolniki so bili pred izvedbo operacije jasno seznanjeni z raziskavo in so podpisali pisno privolitev (2).

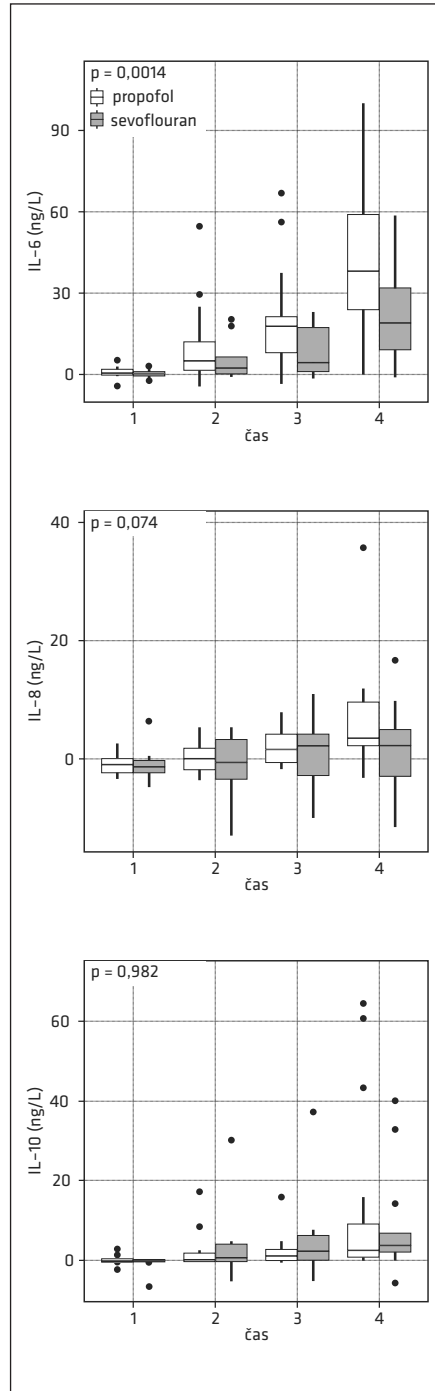
Bolniki so bili naključno razdeljeni v dve enaki skupini, pri čemer je ena skupina prejela propofol, druga pa sevofluran. Raziskava je bila dvojno slepa, kar pomeni, da niti bolnik niti anesteziolog in kirurg niso vedeli, kateri skupini pripada bolnik (5). Natančno je bil določen protokol dela, pri katerem ni bilo nobene razlike med skupinama, razen v izbiri anestetika (2).

Peri- in pooperativno so določili koncentracije vnetnih dejavnikov (interlevkin (IL) 6, 8 in 10, C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP) in prokalcitonin) kot tudi morebitne diagnoze akutne poškodbe pljuč ali sindroma dihalne stiske pri odraslem (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS). Prešteti so bili tudi vsi glavni pooperativni zapleti (2). Potek raziskave je grafično predstavljen na sliki 1.

ANALIZA PODATKOV IN REZULTATI

V tem delu doktorata predstavimo svoje rezultate in tehniko analize podatkov. Zlati standard predstavljanja rezultatov raziskave je opis grafičnih prikazov rezultatov. Podatke analiziramo z uporabo ustreznega statističnega orodja (3).

Pri predstavljenem doktoratu so rezultate predstavili s štirimi tabelami in dvema grafoma. Prek tabel so opisali značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo, rezultate različnih spremenljivk med operacijo ter po njej in število pooperativnih zapletov. Demografski podatki obeh skupin se niso statistično značilno razlikovali, kar je pomembno, saj vemo, da primerjamo dve primerljivi skupini. Prek grafov je bila predstavljena sprememba koncentracij vnetnih kazalcev



Slika 2. Koncentracije interlevkina (IL) 6, IL-8 in IL-10. Časovna točka 1 predstavlja vstavev retractorja, 2 začetek ventilacije enega pljučnega krila, 3 konec operacije in 4 stanje šest ur po operaciji. IL - interlevkin.

skozi čas (slika 2). Dokazali so statistično značilno razliko pri intenzivnosti vnetnega odgovora in pooperativnih zapletih med skupinama. Pri skupini, ki je prejela sevofluran, je bil vnetni odgovor manj izrazit in tudi incidenca pooperativnih zapletov je bila manjša (2).

RAZPRAVA

V razpravi interpretiramo svoje rezultate in konstruktivno razpravljamo o njihovih posledicah v primerjavi z že obstoječo literaturo. Da se opredelimo do predhodnih izsledkov, moramo razumeti, kakšne so bile zasnova raziskave, njena izvedba in interpretacija rezultatov. Razložimo tudi omejitve naše raziskave in predlagamo teme za prihodnje raziskave (3).

Pri opisovani raziskavi so bili rezultati primerljivi z drugimi raziskavami na tem področju. Pri vsaki spremenljivki so natančno razložili, zakaj so dobili določene rezultate in zakaj so pri drugih raziskavah rezultati primerljivi ali si v nekaterih primerih nasprotujoči.

ZAKLJUČEK DOKTORSKE DISERTACIJE

V končnem delu doktorske disertacije povzamemo svoje glavne ugotovitve iz raziskave in njihov pomen. Poudarimo praktično uporabo in potencialni vpliv vašega dela v prihodnosti (3). Prednost opisane raziskave je bila npr., da je bila klinično aplikativna.

VIRI

Na samem koncu našega doktorata sestavimo obsežen seznam virov, pri čemer upoštevamo način citiranja, ki ga zahteva naša ustanova.

ZAKLJUČEK

Na koncu te poti boste imeli pripravljeno celotno doktorsko disertacijo. Doktorski študij ne predstavlja samo praktične izvedbe raziskave in pisanja disertacije, ampak tudi poseben osebnostni in raziskovalni razvoj vas samih kot zdravnika. Odločitev za doktorski študij je velika odločitev in pomembno je izbrati pravi trenutek, ko smo v popolnosti pripravljene za raziskovalno delo.

LITERATURA

1. Lane-Fall MB, Bedell VM, Eckenhoff RG. The future of research in anesthesiology. *Int Anesthesiol Clin.* 2020; 58 (4): 41–5. doi: 10.1097/AIA.0000000000000291
2. Potočnik I, Novak-Janković V, Šostarič M, et al. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J.* 2014; 55 (6): 628–37. doi: 10.3325/cmj.2014.55.628
3. Ahmad HR. How to write a doctoral thesis. *Pak J Med Sci.* 1969; 32 (2): 270–3. doi: 10.12669/pjms.322.10181
4. In J. Introduction of a pilot study. *Korean J Anesthesiol.* 2017; 70 (6): 601–5. doi: 10.4097/kjae.2017.70.6.601
5. Misra S. Randomized double blind placebo control studies, the “Gold Standard” in intervention based studies. *Indian J Sex Transm Dis.* 2012; 33 (2): 131–4. doi: 10.4103/0253-7184.102130

Sergej Godec¹

Mikrodializa jeter – neposredno znotrajjetrno spremljanje

Liver Microdialysis – Direct Intrahepatic Monitoring

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrodializa, presaditev jeter, piruvat, laktat, ishemično-reperfuzijska poškodba, zavrnitev presadka

Presaditev jeter je pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo edina možnost, ki ponuja preživetje. Operativni poseg je zahteven, prav tako oskrba takih bolnikov v zgodnjem pooperativnem obdobju. Zapleti, ki jih želimo prepoznati in ustrezno zdraviti, so lahko usodni tako za presadek kot za bolnika, zato je potrebno natančno spremljanje delovanja presadka. Metode, ki se danes v ta namen rutinsko uporabljajo, so preveč statične in zamudne, da bi kliniku omogočile hiter vpogled v presnovo jeter. Tkivna mikrodializa je tehnika nepretrganega merjenja snovi v zunajceličnem prostoru in se uporablja za merjenje presnovne aktivnosti ter viabilnosti tkiva. Metoda se v klinični praksi uporablja zgolj v omejenem obsegu, čeprav je njen potencialni razvoj na področju presaditev trdnih organov izjemno obetajoč. Randomiziranih raziskav na tem področju ni, so le posamezne opazovalne raziskave iz nekaj centrov za presaditve jeter po Evropi in ZDA. Cilj pričujočega pregleda literature je oceniti klinično uporabnost metode pri jetrnih presadkih, prepoznati najpomembnejše označevalce za oceno delovanja presadka, obseg ishemično-reperfuzijske poškodbe, zgodnjo prepoznavo odpovedi presadka in zgodnjo prepoznavo pooperativnih žilnih zapletov.

ABSTRACT

KEY WORDS: microdialysis, liver transplantation, pyruvate, lactate, ischemia-reperfusion injury, graft rejection

Liver transplantation is the only option offering survival for patients with end-stage liver failure. The surgical procedure is complex, as is patient care in the early postoperative period. Complications that need to be recognized and treated appropriately can be fatal for both the transplant and the patient, necessitating careful monitoring of graft function. Current methods used for this purpose are too static and time-consuming to provide clinicians with a quick insight into liver metabolism. Tissue microdialysis is a technique for the continuous measurement of substances in the extracellular space and is used to measure metabolic activity and tissue viability. In clinical practice, the method is used only to a limited extent, although its potential development in solid organ transplantation is

¹ Asist. Sergej Godec, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; sergej.godec@kclj.si

extremely promising. There are no randomized studies in this field, only individual observational studies from several liver transplant centers across Europe and the USA. The aim of this literature review is to evaluate the clinical utility of the method in liver transplants, identify the most important markers for assessing graft function, the extent of ischemia-reperfusion injury, early detection of graft failure, and early recognition of post-operative vascular complications.

UVOD

Ortotopna presaditev jeter je pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo edina terapevtska možnost, ki ponuja podaljšanje preživetja bolnikom, ne glede na vzrok odpovedi. Ob splošnem pomanjkanju darovalcev potrebe po presadkih presegajo njihovo razpoložljivost. To je razlog za pogostejšo uporabo marginalnih presadkov (tj. presadkov, ki so neoptimalni za prejemnika bodisi anatomsko bodisi funkcijsko), kar poveča tveganje za slabše delovanje ali celo izgubo presadka. Presaditev jeter so kirurško in medicinsko zahtevni posegi, predvsem s stališča žilnih anastomoz in večje pooperativne pojavnosti žilnih zapor ter posledične ishemije. Tudi če je presadek optimalen in presaditev jeter poteka brez zapletov, se določeni stopnji jetrne disfunkcije ne moremo izogniti; bodisi zaradi učinka ohranitvene (perzervacijske) faze (hladna in topla ishemija) ali pa neizogibne ishemično-reperfuzijske poškodbe (IRP) (1). Dejavniki na strani prejemnika, predvsem celično pogojena zavrnitvena reakcija, prav tako vplivajo na funkcionalnost presadka.

Prepoznavna napovednih dejavnikov za potencialno slabše delovanje presadka, zgodnejše odkrivanje žilnih zapletov in zgodnje zaznavanje zavrnitve presadka je vodila v preučevanje presnovno-biokemijskih procesov v jetrnih presadkih.

Standardni laboratorijski testi jetrnih encimov, bilirubina in dejavnikov sintetske funkcije so zelo pozen odraz dogajanja v jetrih. Njihov časovni trend je sicer pomemben, vendar se zdi časovni interval med

nastankom akutnega dogodka (npr. zapora jetrne arterije) in klinično zaznavnimi spremembami vrednosti v krvi predolg. Poleg tega so si rezultati večkrat nasprotujoči. Na voljo imamo tudi funkcijske jetrne teste. V klinični praksi se uporabljata predvsem dva; prvi je dinamični test maksimalne funkcijske zmožnosti presnove ^{13}C -metacetina (angl. *maximum liver function capacity*, LIMAx), ki preverja presnovno kapaciteto citokroma P450 1A2 za omenjeni ogljikov izotop v paracetamol in nadalje v $^{13}\text{CO}_2$. Citokrom P450 1A2 se nahaja izključno v jetrih. Številna zdravila in snovi le v majhni meri sprožijo njegovo aktivacijo, zaradi česar predstavlja primerno tarčo za omenjeni test (2). Drugi je test očistka indocianin zelenila oz. test LiMON® (Pulsion Medical Systems, München, Nemčija), ki meri stopnjo zadrževanja barvila po 15 minutah od vbrizganja, indeks očistka in hitrost izplavljanja indocianin zelenila iz plazme (3, 4).

Od slikovne diagnostike se uporablja UZ-doplerska preiskava jetrnih žil in CT s kontrastom ali CT-angiografija, predvsem za ugotavljanje zgodnjih žilnih zapletov. Biopsija jetrnega presadka je še vedno zlati standard za ugotavljanje zavrnitvene reakcije presadka. Vsaka od naštetih metod ima svoje omejitve, bodisi ne daje dinamičnega vpogleda v funkcijo presadka bodisi zahteva prevoz bolnika na ustrezno diagnostiko.

Tkivna mikrodializa omogoča relativno enostaven in nepretrgan vpogled v presnovno dogajanje v določenem tkivu ter možnost obposteljne biokemijske analize. Z njo lahko merimo koncentracijo nizkomolekularnih snovi, raztopljenih v inter-

sticijskem tkivu. Tehnologija zahteva vstavev tankega mikrodializnega katetra v preučevano tkivo, kjer prek polprepustne membrane na podlagi pasivne difuzije v poljubnih časovnih intervalih vzorčimo intersticijsko tekočino. V kateter s pomočjo mikrodializne črpalke dovajamo tekočino, podobno intersticijski, t. i. perfuzat. V slednjega na konici mikrodializnega katetra vstopijo molekule, nato pa tako pridobljeni dializat (perfuzijska tekočina in ekstrahirane molekule) analiziramo na obpostelnih analizatorjih ali pa izvajamo zahtevnejše meritve v specializiranih laboratorijih, pri čemer v prvem primeru metoda predstavlja praktično spremljanje presnovne funkcije tkiva v realnem času.

Cilj pričujočega pregleda literature je oceniti klinično uporabnost metode pri jetrnih presadkih v humani medicini, prepoznati najpomembnejše označevalce za oceno delovanja presadka, obseg ishemično-reperfuzijske poškodbe, zgodnjo prepoznavo odpovedi presadka in zgodnjo prepoznavo pooperativnih žilnih zapletov.

TEHNIKA MIKRODIALIZE

Intersticijska mikrodializa predstavlja naprednejšo, a tudi invazivnejšo in bolj neposredno metodo ocene funkcije tarčnega tkiva, saj zajema koncentracijske meritve poljubnih snovi, ki se nahajajo v zunajcelični tekočini.

Sprva se je mikrodializa pričela uporabljati za preučevanje koncentracije aminokislin in elektrolitov v možganskem in podkožnem tkivu (5). Prva uporaba mikrodialize pri človeku je opisana že pred več kot 40 leti z merjenjem zunajcelične koncentracije glukoze v podkožnem maščobnem tkivu (6). Razmah tkivne mikrodialize se je pričel z večvrstnim spremljanjem možganov v nevrokirurgiji in nevrologiji, kjer je bilo v ospredju predvsem iskanje različnih bioloških označevalcev poškodbe osrednjega živčevja. Prve raziskave na jetrih so potekale na primerjalnih raziskavah presnove jeter podgan v perzervacijskih tekočinah

Wisconsin University (UW) in Euro-Collins ter raztopine z različno koncentracijo kalija v perzervacijskih tekočinah (7, 8).

Poliuretanski mikrodializni kateter v principu predstavlja žilno kapilaro, v katero prehajajo zunajcelične molekule (9). Molekule prehajajo prek polprepustne membrane z velikostjo por, ki dovoljuje ekstrakcijo molekul velikosti 20–100 kDa. Mikrodializni kateter je koncentrično dvolumenski. Prek zunanjega lumna posebna mikrodializna črpalka dovaja perfuzijsko tekočino tik pod polprepustno membrano katetra s hitrostjo 0,1–5,0 $\mu\text{l}/\text{min}$. Perfuzati so glede na preučevani organ standardizirani in specifični, tako da se najbolj približajo sestavi preučevane intersticijske tekočine; v jetrnem intersticiju je večinoma perfuzat z vsebnostjo Na^+ 147 $\mu\text{mol}/\text{L}$, K^+ 4,0 $\mu\text{mol}/\text{L}$, Ca^{2+} 2,3 $\mu\text{mol}/\text{L}$, Cl^- 156 $\mu\text{mol}/\text{L}$, pH 6,0 in osmolalnostjo 290 mOsm/L. Dializat nato na konici katetra prehaja v notranji lumen vse do mikroviale zunaj telesa, v kateri dializat zbiramo v poljubnih časovnih intervalih.

Mikrodializni kateter se lahko vstavi v jetra v kateri koli fazi postopka presaditve organa. Tehnologija omogoča opravljanja meritev že v fazi, ko darovalčeva jetra še niso bila odvzeta, in ves čas trajanja faze hladne ishemije organa (10).

MIKRODIALIZNE MERITVE

Najpogosteje se z mikrodializo jeter spremlja označevalce oksidativne tkivne presnove (glukoza, laktat, piruvat) in glicerol kot označevalca membranske poškodbe celic.

Znotrajjetrna presnova glukoze je kompleksna in se razlikuje od ostalih organov. Koncentracija glukoze v stanju ishemije se zmanjša v večini tkiv, kar pripisujemo zmanjšanemu pretoku in porabljanju glukoze v slabo ali neprekrvljenem tkivu. Jetrne celice pa se na ishemijo odzovejo z glikogenolizo, kar zviša koncentracijo glukoze v tkivu (11). Glikoliza poteka s 15-krat višjo hitrostjo kot npr. v ledvici in brez povratnega zaviranja (12).

V pogojih aerobne presnove se glukoza pretvori v piruvat, slednji pa vstopi v Krebsov cikel in se porabi v nastajanju energije. V ishemičnih pogojih piruvat ne vstopa v Krebsov cikel, ampak se pretvori v laktat. Rezultat je povečanje koncentracije laktata in zmanjšanje koncentracije piruvata, kar opredeljuje zvišanje razmerja med laktatom in piruvatom (LPr). Slednje je tako opredeljeno kot občutljiv označevalec za tkivno ishemijo. Håugaa in sodelavci so dokazali, da so srednje vrednosti znotrajjetrnega laktata in LPr višje pri bolnikih z ishemijo presadka in bi lahko bile zgodnejši označevalec ishemije v primerjavi s standardnimi kliničnimi in laboratorijskimi testi. Predlagali so tudi mejne vrednosti znotrajjetrnega LPr in laktata za zgodnjo zaznavo ishemičnih zapletov po presaditvi jeter (9).

Von Platen in sodelavci v svoji raziskavi na 45 bolnikih s presajenimi jetri niso dokazali, da bi bil LPr občutljiv označevalec za ishemijo, in predlagali uporabo za ishemijo občutljivejših označevalcev, kot so glutation ali produkti presnove dušikovega oksida (13). Raziskava je sicer potekala z metodološko manjšo specifičnostjo (70 %) zaradi le enega mikrodializnega katetra v jetrnem režnju, medtem ko so Håugaa in sodelavci merili vsak jetrni režen posebej in s tem zvišali specifičnost nad 90 %. Prav tako so v skupini Von Platnove in sodelavcev beležili le en trombotično-ishemični dogodek; bolnike so spremljali manj kot štiri dni, medtem ko bi tromb pri bolniku lahko nastal po dnevu odstranitve katetra (14).

Interpretacija vrednosti laktata in piruvata se mora vedno opraviti ob poznani vrednosti glukoze, da lahko ločimo spremembe koncentracij zaradi presnove ali povečane dostave v jetra od ishemije. Pomembni so količniki, ne pa same absolutne vrednosti (LPr in razmerje med laktatom in glukozo (LGr)) – njihovo povišanje kaže na nezadostnost aerobne glikolize zaradi mitohondrijske disfunkcije ob sicer normalni dostavi kisika (14–16).

Laktat kot posamezna meritev ni dober označevalec za ishemijo. Njegova vrednost je lahko povišana na račun hipoksije, ishemije ali prekomerne presnove. Visoke vrednosti ATP v tkivu sicer dobro korelirajo z ugodnim izidom in funkcionalnim izidom po presaditvi, vendar izpraznjene zaloge ATP niso zadosten napovedni dejavnik za neviabilnost presadka (17, 18).

Glicerol odraža razpad celične membrane. Izguba energije povzroči vdor kalcija v celico in aktivacijo fosfolipaz, ki cepijo glicerol od lipidov v celični membrani (19). Nowak in sodelavci so dokazali, da dlje časa kot traja hladna ishemija presadka (čas od odvzema do vstavitve jeter v telo prejemnika), večja in hitreje naraščajoča je opazovana koncentracija glicerola po vzpostavitvi pretoka prek presadka. Najverjetneje je poglaviti vir glicerola v jetrih postopni ishemični razpad celične membrane jetrnih celic v fazi hladne ishemije, saj so slednje v jetrih najštevilčnejše. V fazi tople ishemije (čas od odstranitve jeter iz perzervacijske hladne tekočine do reperfuzije v prejemniku) in po reperfuziji se poškodba jetrnih celic le še pospešuje, tako da je porast glicerola v bistvu odraz dogajanja v času hladne ishemije – dlje kot slednja traja, bolj so jetrne celice občutljive na reperfuzijsko poškodbo. Glicerol je v tem smislu zgodnji označevalec skupne poškodbe jeter, ki nastane med postopkom presaditve. Kot tak lahko služi za izhodiščno oceno kakovosti jetrnega presadka (10). Po reperfuziji se raven glicerola normalizira v do 12 urah zaradi izplavljanja v sistemski krvni obtok (20).

V različnih fazah presaditve jeter se koncentracije laktata, piruvata, glukoze in glicerola spreminjajo. Gillispie in sodelavci so na prašičjih modelih pokazali, da se takoj po perfuziji jeter v darovalčevem telesu z mrzlo tekočino UW koncentracija piruvata močno zmanjša, koncentracije glukoze, laktata in glicerola pa pričnejo naraščati. Med fazo hladne ishemije koncentracija glukoze in glicerola še naprej narašča, piruvat se

približa skoraj nezaznavni vrednosti, medtem ko so vrednosti laktata variabilne. Ob oblikovanju žilnih anastomoz in ogrevanju presadka iz okolice prejemnikovega telesa raven glukoze, piruvata in tudi laktata narašča ter tako še naprej 40–60 minut po reperfuziji prek portalne vene. Po reperfuziji prek jetrne arterije pa prične njihova koncentracija postopno padati. Dve uri po reperfuziji je bila raven piruvata največja in se nato s postopnim upadom normalizirala. Zaključek te raziskave je bil, da predstavlja faza tople ishemije in reperfuzije največjo poškodbo presadka, medtem ko je pojav porasta glukoze med fazo hladne ishemije specifičen za jetra in posledica glikogenolize ob sproščanju glikogena iz poškodovanih jetrnih celic (21).

Večina začetnih raziskav na ljudeh je potekala na opredelitvi obsežnosti IRP jetrnega presadka in oceno njegove izhodiščne funkcije. Kasneje se je pojavilo zanimanje tudi za mikrodializne meritve drugih molekul in snovi v jetrnih presadkih. Raziskovalna skupina iz Queen Elizabeth Hospital iz Birminghama (Velika Britanija) je prva objavila rezultate raziskave na 18 odraslih bolnikih po presaditvi jeter, kjer so iz mikrodializnih vzorcev v prvih 48 urah po reperfuziji merili (poleg glukoze, piruvata, laktata in glicerola) še alanin, arginin, citrulin, γ -aminomasleno kislino (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), glutamat, glutamin, glicin in taurin (22). Ista raziskovalna skupina je na seriji 15 zaporednih presaditev jeter opazovala koncentracijo laktata od trenutka odvzema jeter iz darovalca do konca drugega dne po presaditvi. AST > 2.000 U/L (35,2 μ kat/L) 24 ur po operaciji so določili za diagnostično merilo pomembnega IRP, pri čemer so ugotavljali intersticijski laktat > 6 μ mol/L že tik pred odvzemom. Laktat je med fazo hladne ishemije presegel 15 μ mol/L. Vse navedene vrednosti so bile statistično značilno višje (6 bolnikov) od tistih, ki so jih beležili pri bolnikih s presajenimi jetri brez IRP (9 bolnikov). V omenjeni raziska-

vi spremembe v vrednostih piruvata, glukoze in glicerola niso bile statistično značilne (23).

V nadaljnjih raziskavah so raziskovalci preučevali vlogo nekaterih aminokislin in drugih presnovkov. Raven intersticijskega arginina kot osrednje molekule, ki povezuje cikel sečnine s presnovo dušikovega oksida, so merili z mikrodializo pred odvzemom iz darovalca, v času hladne ishemije presadka in nato po koncu presaditve in naslednjih 48 ur. Hkrati so določali raven arginaze I v serumu v omenjenih fazah (24). Z analizo drugih aminokislin v mikrodializnih vzorcih so take raziskave prispevale k boljšemu razumevanju organsko-specifičnih presnovnih procesov s potencialom prepoznave slabšega delovanja jetrnih presadkov (25).

Raziskovalci iz univerzitetne bolnišnice v Oslu (Norveška) so opravili pomembne mikrodializne raziskave z določanjem citokinov pri 20 zaporedno presajenih jetrih vse do sedmega dne po presaditvi. Merili so koncentracije interlevkinov (IL) 6 in 8, kemotaktične beljakovine za monocite 1 (angl. *monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), z interferonom gama inducirano beljakovino 10 (angl. *interferon gamma-induced protein 10*, IP-10) in komponento komplemента C5a. Ugotovili so, da je desetkratni porast IP-10 ob sicer stabilnih vrednostih ostalih merjenih citokinov dobro merilo za normalno funkcijo presadka. V dveh primerih akutne zavrnitve so ugotavljali 10- do 15-kratno povečanje intersticijske koncentracije IL-8 in C5a v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, kar je bilo razvidno 2–4 dni pred porastom aspartatne aminotransferaze (angl. *aspartate aminotransferase*, AST) in alaninske aminotransferaze (angl. *alanine aminotransferase*, ALT) v periferni krvi. Pri enem od bolnikov, ki mu je bila napravljena presaditev, je bila v zgodnjem pooperativnem obdobju ugotovljena akutna zapora jetrne arterije z akutno zavrnitvijo presadka, kar se je

odražalo s hitrim porastom koncentracij intersticijskega laktata, IL-8 in C5a (16).

Pomembne raziskave so opravili Häugaa in sodelavci, prav tako na Norveškem, kjer so proučevali 12 bolnikov z dokazano akutno odpovedjo presadka (biopsija) in 9 bolnikov z dokazano akutno ishemijo presadka (UZ, CT ali kirurška eksploracija) ter primerjali vrednosti molekul v mikrodializatu z vzorci iz 39 dobro delujočih jetrnih presadkov. Intersticijske vrednosti laktata so bile statistično značilno višje tako v skupini bolnikov z akutno zavrnitvijo kot z ishemijo presadka. Najvišje vrednosti piruvata so bile v skupini bolnikov z zavrnitvijo presadka. Značilno za ishemično poškodbo je bilo poraščanje LPr in glicerola. Avtorji so poročali, da imajo intersticijske koncentracije glukoze in glicerola 100-% občutljivost in 90-% specifičnost v skupini preiskovancev z ishemijo presadka, če se interpretira dva zaporedoma odvzeta vzorca mikrodializata v razmaku ene ure. Pri preiskovancih z akutno zavrnitvijo presadka so opažali vztrajno zmanjševanje koncentracije piruvata v intervalu šest ur, kar je dosegalo 80-% občutljivost in specifičnost. Dodatno pomembna ugotovitev je, da so bile v primeru zavrnitve presadka opazovane spremembe intersticijskih presnovkov vidne v povprečju štiri dni pred porastom aminotransferaz ali bilirubina v plazmi (9).

Ista raziskovalna skupina je kasneje na istem vzorcu bolnikov, kot je omenjeno zgoraj, izmerila vrednosti intersticijskih koncentracij komponente komplemента C5a, kemokinskih ligandov z vzorcem C-X-C (angl. *chemokine C-X-C motif ligand*, CXCL) 8 in 10 ter IL-1 in IL-6, interlevkin-10 receptorskega antagonista in makrofagne vnetne beljakovine 1 β (angl. *macrophage inflammatory protein-1 beta*, MIP-1 β). Ugotavljali so statistično značilno višje zgornje vrednosti CXCL-10 v skupini bolnikov z zavrnitveno reakcijo, in sicer s površino pod krivuljo značilnosti delovanja spre-

jemnika (angl. *receiver operating characteristic*, ROC) 0,81. Uspeli so ločiti tudi bolnike na tiste z ishemijo in tiste z zavrnitvijo, in sicer s površino pod ROC-krivuljo 1,00. Koncentracija komplemента C5a je predvidela ishemijo s površino pod krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC) 0,96 in ločila bolnike z ishemijo od tistih z zavrnitvijo z AUC 0,88. Glavna ugotovitev raziskave je torej ta, da bi lahko CXCL-10 predstavljal specifični označevalec za zavrnitveno reakcijo (26).

KLINIČNA UPORABNOST

V splošnem se je mikrodializa izkazala za varno metodo z nizkim deležem zapletov pri bolnikih po presaditvi jeter. Večina raziskav poroča o dobri korelaciji posameznih označevalcev z obsežnostjo IRP, zgodnjo prepoznavo zavrnitve presadka in zaznavo akutnega žilnega zapleta. Številne raziskave kažejo značilno zgodnejše zaznavanje slabšega delovanja presadka z mikrodializo v primerjavi s standardnimi laboratorijskimi testi – in to ne glede na vzrok disfunkcije presadka. Relativno visoka specifičnost in občutljivost je bila dosežena pri meritvah tako ustaljenih označevalcev (laktat, piruvat, glukoza, glicerol) in sicer redko merjenih drugih bioloških označevalcev (CXCL-10, C5a, IL-8).

V raziskavah, ki so bile opravljene, so avtorji iskali relevantne, torej dovolj specifične in občutljive označevalce, ki bi dovolj hitro – optimalno v realnem času – pokazali na disfunkcijo presadka. Prijemališč je veliko, saj v jetrih potekajo številni presnovni procesi. V primeru primarne odpovedi presadka (angl. *primary graft non-function*), kjer presadek ne proizvaja energije, in pa v vseh drugih primerih zapletov, kot je npr. akutna ishemija zaradi zapore žile ali zavrnitvena reakcija, je patofiziologija biokemijskih procesov v jetrih še toliko zahtevnejša. Nekateri avtorji so tudi raziskovali možnost, da bi že pred samo presaditvijo opredelili tiste potencialne jetrne presad-

ke, ki bodo na podlagi biokemijskih označevalcev imeli večjo možnost za primarno odpoved, in pa seveda tiste, kjer je sicer darovalec marginalen, a z zadovoljivo funkcionalnimi jetri.

Mikrodializne raziskave se sicer izvajajo na kohorti preiskovancev, kjer so bile t. i. kontrolne skupine tisti preiskovanci, pri katerih je bil pooperativni potek brez zapletov in funkcija presadka dobra. Primerjava med posameznimi raziskavami je težka, vendar so kirurški pogoji relativno enaki za vse bolnike s presajenimi jetri. Randomiziranih raziskav na tem področju ni, prav tako ne intervencijskih.

Glede na obetavnost metode, ki je sicer finančni zalogaj tudi za večje centre za presaditev, je raziskav presenetljivo malo. Stroški, ki nastanejo kot posledica prepoznano ugotovljene ishemije presadka ali zavrnitve, so neprimerljivo večji, tako da finančno breme ne more biti edini dejavnik za relativno počasi raziskovano področje. V primerjavi z mikrodializo v nevrokirurgiji, ki je bistveno bolj razširjena in enako draga, še posebej pa so možnosti terapijskega ukrepanja nekoliko bolj omejene, obeta področje mikrodialize jetrnih presadkov veliko. Njeno mesto bo v prihodnje

gotovo že pri spremljanju in optimizaciji darovalčevih jeter, obeta se razvoj optimalnejših metod perzervacije odvzetega organa, in pa seveda optimizacija funkcije presadka v zgodnjem pooperativnem obdobju z vsemi nadaljnjimi možnostmi intervencijskih ukrepov. Danes je morfologija jeter, ki jo opazujemo z biopsijo presadka, zlati standard za nadaljnja ukrepanja v primerih nezadovoljivega delovanja presadka, vendar ima številne omejitve – predvsem je statična metoda in zamuja za dinamičnimi dogodki, ki vplivajo na delovanje presadka v zgodnjem pooperativnem obdobju, njene ugotovitve pa so večkrat nespecifične.

ZAKLJUČEK

Metoda mikrodialize jeter je obetavna tehnika za spremljanje funkcije jetrnega presadka v zgodnjem pooperativnem obdobju. Potrebne bodo nadaljnje raziskave za prepoznavo ustreznih označevalcev za spremljanje presnove energije in ostalih biokemijskih procesov v presajenih jetrih ter randomizirane raziskave za oceno klinične uporabnosti mikrodialize. Področje ponuja tudi možnost tarčnih intervencij in optimizacije perioperativnih postopkov za izboljšanje delovanja jetrnih presadkov.

LITERATURA

1. Strasberg SM. Preservation injury and donor selection: It all starts here. *Liver Transpl.* 1997; 3 (5 Suppl 1): S1–7.
2. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? – A new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int.* 2010; 23 (10): 1023–32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01089.x
3. Gonzalez EH, Nacif LS, Flores Cassenote AJ, et al. Early graft dysfunction evaluation by indocyanine green plasma clearance rate in the immediate postoperative period after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2020; 52 (5): 1336–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.025
4. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15 (10): 1358–64. doi: 10.1002/lt.21805
5. Bito L, Davson H, Levin E, et al. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem.* 1996; 13 (11): 1057–67. doi: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb04265.x
6. Lönnroth P, Jansson PA, Smith U. A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol.* 1987; 253 (2): E228–31. doi: 10.1152/ajpendo.1987.253.2.E228
7. Wahlberg J, Eklund T, Hillered L. Comparison of energy metabolism in rat liver grafts during preservation in University of Wisconsin or Euro-Collins solutions. *Transplant Proc.* 1995; 27 (1): 721–3.
8. Tian YH, Fukuda C, Schilling MK. Interstitial accumulation of Na⁺ and K⁺ during flush-out and cold storage of rat livers: Implications for graft survival. *Hepatology.* 1998; 28 (5): 1327–31. doi: 10.1002/hep.510280522
9. Håugaa H, Thorgersen EB, Pharo A, et al. Early bedside detection of ischemia and rejection in liver transplants by microdialysis. *Liver Transpl.* 2012; 18 (7): 839–49. doi: 10.1002/lt.23425
10. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerson A, et al. Hepatic cell membrane damage during cold preservation sensitizes liver grafts to rewarming injury. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; 10 (3): 200–5. doi: 10.1007/s00534-002-0760-4
11. Rooyackers O, Thorell A, Nygren J, et al. Microdialysis methods for measuring human metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7 (5): 515–21. doi: 10.1097/00075197-200409000-00003
12. Fo B, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation.* 1988; 45 (4): 673–6. doi: 10.1097/00007890-198804000-00001
13. von Platen A, D'Souza MA, Rooyackers O, et al. Evaluation of intrahepatic lactate/pyruvate ratio as a marker for ischemic complications early after liver transplantation – A clinical study. *Transplant Direct.* 2019; 5 (12): e505. doi: 10.1097/TXD.0000000000000952
14. Haugaa H, Line PD, Tønnessen TI. An increased lactate-to-pyruvate ratio is not a stand-alone marker of ischemia. *Transplant Direct.* 2020; 6 (5): e551. doi: 10.1097/TXD.0000000000000991
15. Haugaa H, Almaas R, Thorgersen EB, et al. Clinical experience with microdialysis catheters in pediatric liver transplants. *Liver Transpl.* 2013; 19 (3): 305–14. doi: 10.1002/lt.23578
16. Wælggaard L, Thorgersen EB, Line PD, et al. Microdialysis monitoring of liver grafts by metabolic parameters, cytokine production, and complement activation. *Transplantation.* 2008; 86 (8): 1096–103. doi: 10.1097/TP.0b013e31818775ca
17. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C, et al. Hepatic transplantation survival: Correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology.* 1988; 8 (3): 471–5. doi: 10.1002/hep.1840080306
18. Marubayashi S, Takenaka M, Dohi K, et al. Adenine nucleotide metabolism during hepatic ischemia and subsequent blood reflow periods and its relation to organ viability. *Transplantation.* 1980; 30 (4): 294–6. doi: 10.1097/00007890-198010000-00011
19. Hillered L, Valtysson J, Enblad P, et al. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64 (4): 486–91. doi: 10.1136/jnnp.64.4.486
20. Perera MTPR, Richards DA, Silva MA, et al. Comparison of energy metabolism in liver grafts from donors after circulatory death and donors after brain death during cold storage and reperfusion. *Br J Surg.* 2014; 101 (7): 775–83. doi: 10.1002/bjs.9478
21. Gillispie A, Rooyackers O, Wernerson J, et al. Effect of extended cold ischemia time on glucose metabolism in liver grafts: Experimental study in pigs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14 (2): 183–8. doi: 10.1007/s00534-006-1127-z
22. Silva MA, Richards DA, Bramhall SR, et al. A study of the metabolites of ischemia-reperfusion injury and selected amino acids in the liver using microdialysis during transplantation. *Transplantation.* 2005; 79 (7): 828–35. doi: 10.1097/01.tp.0000153156.38617.97

23. Silva MA, Murphy N, Richards DA, et al. Interstitial lactic acidosis in the graft during organ harvest, cold storage, and reperfusion of human liver allografts predicts subsequent ischemia reperfusion injury. *Transplantation*. 2006; 82 (2): 227–33. doi: 10.1097/01.tp.0000226234.76036.c1
24. Silva MA, Mirza DF, Buckels JAC, et al. Arginine and urea metabolism in the liver graft: A study using microdialysis in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2006; 82 (10): 1304–11. doi: 10.1097/01.tp.0000241099.93794.d6
25. Richards DA, Silva MA, Murphy N, et al. Extracellular amino acid levels in the human liver during transplantation: A microdialysis study from donor to recipient. *Amino Acids*. 2007; 33 (3): 429–37. doi: 10.1007/s00726-006-0480-1
26. Haugaa H, Thorgersen EB, Pharo A, et al. Inflammatory markers sampled by microdialysis catheters distinguish rejection from ischemia in liver grafts. *Liver Transp*. 2012; 18 (12): 1421–9. doi: 10.1002/lt.23503

Ksenija Geršak¹

Predatorske revije in ostale pasti za mlade raziskovalce

Predatory Journals and Other Traps for Young Researchers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predatorska revija, nepoštena založniška praksa, raziskovalna past

Termin sporne revije uporabljamo za skupno poimenovanje plenilskih (predatorskih, roparskih) in lažnih revij, ki jih izdajajo neetični založniki s slabimi znanstvenimi nameni. Objava članka v takšni reviji ne prispeva ničesar k oceni znanstvene uspešnosti, čeprav članek opisuje odlično zasnovano in uspešno izvedeno raziskavo s poštenimi, kritično predstavljenimi rezultati. Sporne revije imajo skupne značilnosti. Oglašujejo se s ponarejenimi spletnimi stranmi, niso indeksirane v nobeni izmed pomembnih baz podatkov, imajo lažne mednarodne standardne serijske številke in faktorje vpliva ter neustrezne uredniške in recenzentske postopke. Pri njihovem prepoznavanju nam pomagajo sezname spornih revij in nepoštenih založniških praks ter kontrolni sezname. Ob tem pa se moramo zavedati in slediti etiki in integriteti v raziskovalnem delu.

ABSTRACT

KEY WORDS: predatory journal, irresponsible publication practice, research trap

We use the term predatory publishing for predatory and fake journals published by unethical publishers with poor scientific intent. The publication of an article in such a journal contributes nothing to the assessment of scientific performance, although the article describes an excellently designed and successfully conducted research with honest, critically presented results. Predatory journals have common characteristics that help us to identify them. They advertise with faked websites, are not indexed in databases, have fake international standard serial numbers and impact factors, and have inadequate editorial and review procedures. Lists of controversial journals, publishers, and checklists are helpful. At the same time, we must be aware of and follow ethics and integrity in research work.

¹ Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ksenija.gersak@m.f.uni-lj.si

UVOD

Brez pisnega izdelka raziskovalno delo ni končano. Pisanje izpolni našo potrebo po beleženju pomembnih izkušenj in po delitvi znanja ter izkušenj z znanstveno, strokovno in laično publiko. Največkrat je pisni izdelek raziskovalno poročilo, izvimi raziskovalni ali pregledni raziskovalni članek. Članke objavljajo številne medicinske revije s tradicijo in ugledom, vsako leto pa nastajajo tudi nove, ki si utirajo svojo pot prepoznavnosti med bralci. Vzporedno z razmahom prostega, odprtega dostopa do publikacij (angl. *open access*) so se pojavili založniki, ki so izkoristili novo priložnost in pričeli oglaševati kratke uredniške postopke in hitro objavo, pogosto z uporabo nepoštenih praks in zavajanjem. V prispevku želimo mlade raziskovalce opozoriti na nepoštene založniške prakse in najpogostejše pasti, v katere se lahko ujamejo na ustvarjalni poti.

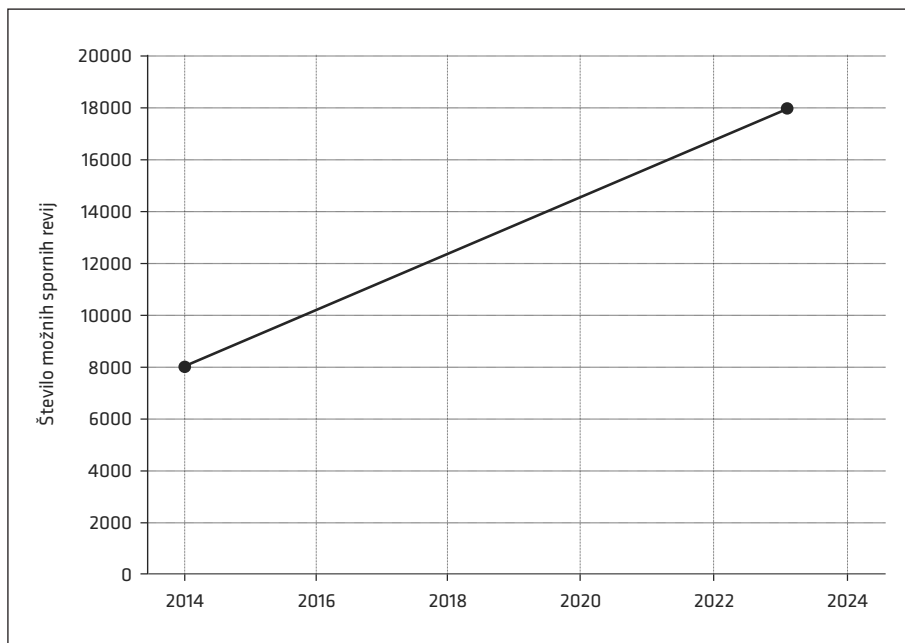
NEPOŠTENE ZALOŽNIŠKE PRAKSE

Izraz sporne revije uporabljamo za skupno poimenovanje revij, ki jih izdajajo neetični

založniki s slabim znanstvenim namenom (1). Delimo jih na:

- plenilske (predatorske, roparske) revije, ki se trudijo prikazati same sebe kot ugledne, čeprav to niso in
- lažne revije, ki ugrabijo identiteto neke druge, običajno ugledne revije, ki postane ugrabljena revija (angl. *hijacked journal*).

Termin »plenilske revije« je leta 2010 prvi uporabil ameriški bibliotekar Jeffrey Beall in opozoril na nepoštene založniške prakse, ki spodbujajo avtorje, da v njihovih revijah za plačilo objavijo svoje članke ali predstavitve raziskav na konferencah (2). V obdobju med letoma 2011 in 2017 je pripravil sezname domnevno spornih prosto dostopnih revij. Objavil je tudi seznam spornih založnikov in seznam lažnih meritev faktorjev vpliva. Žal je v letu 2017 seznam izgubil s spleta brez pojasnenih vzrokov. Obsegal je 8000 imen spornih revij in založnikov, nekateri med njimi so hkrati izdajali tudi več kot 100 spornih revij. Njegovo tradicijo



Slika 1. Povprečno povečanje možnih spornih revij v obdobju 2014–2023 v akademskem okolju (3).

nadaljujejo skupine, kot so Predatory Reports, Predatory Publishing, Ulrichs Web Global Serials Directory in Beall's list, vendar večinoma ostajajo anonimne (slika 1).

Znanstveno okolje ima svoje sisteme merjenja uspešnosti, ki zajemajo tudi objave v uglednih revijah s faktorjem vpliva in ustreznimi citati. Tako raziskovalci kot strokovnjaki, ki se odločijo za akademsko pot, so podvrženi tem meritvam. Ocena znanstvene uspešnosti je pomembna tudi za institucije in akademsko okolje, ki podeljujejo sredstva za raziskovalne projekte. Vse objave v spornih revijah so izločene iz ocenjevalnih postopkov in se ne priznavajo kot del avtorjeve bibliografije (4).

SKUPNE ZNAČILNOSTI SPORNIH REVIJ

Sporne revije imajo skupne značilnosti, s katerimi si lahko pomagamo, da jih prepoznamo (1, 4–6).

Imajo ponarejene spletne strani, ki posnemajo ime in izgled prave revije in so lahko uporabniku celo bolj prijazne ali odlično urejene. Ime revije je pogosto široko opredeljeno in lahko pokriva nepovezana področja. Pogosto v imenu uporabljajo izraze, kot so »biometrical«, »engineering« in podobno.

Revija ni indeksirana v nobeni izmed pomembnih baz podatkov, kot so Web of Science, Scopus ali Directory of Open Access Journals (DOAJ). Vendar na svoji spletni strani vseeno navajajo, kam so uvrščeni, navedene mednarodne baze so lahko tudi izmišljene.

Zavajajoči so podatki o založniški dejavnosti, objavljene so neustrezne ali »ukradene« lokacije sedeža podjetij, lažne pa so tudi mednarodne standardne serijske številke (angl. *International Standard Serial Number*, ISSN) za tiskano izdajo ali za različico v elektronski obliki (spletna različica, e-ISSN).

Revija oglašuje, da ima faktor vpliva (angl. *impact factor*, IF), ki je pomembno orodje za vrednotenje revij na podlagi podatkov o citiranosti. Sporne revije ne najdemo v bazah, ki vsebujejo zapise s podatki o fak-

torju vpliva za pomembnejše serijske publikacije iz svetovne produkcije, kot sta bazi JCR (angl. *Journal Citation Reports*) in SNIP (angl. *Source Normalized Impact per Paper*) (7). Pogosto navajajo lažne podatkovne zbirke, kot so Global Impact Factor, International Impact Factor, International Impact Factor Services in druge.

V uredniškem odboru in med uredniki so naštete neobstoječe osebe ali pa ugledni znanstveniki, katerih imena so zlorabili. Uredniški odbori običajno ne vključujejo žensk, uredniki pa niso iz ustreznega strokovnega ali raziskovalnega področja. Če podrobneje raziščemo imena urednikov, najdemo celo dokaze, da niso znanstveniki in ne pripadajo institucijam, ki jih navajajo.

Izdajatelj pošilja nezaželeno pošto, v kateri znanstvenike, ki nimajo ustreznih kvalifikacij za določeno področje, vabi, da bi postali recenzenti ali uredniki revije.

Uredniški in recenzentski postopki niso natančno napisani in so preveč preprosti v primerjavi z uglednimi revijami. Sporna revija zagotavlja časovno kratek recenzentski postopek, zelo hiter zaključek uredniškega postopka do končne objave v elektronski verziji in ne omogoča kontrole plagiatorstva. Izvedene recenzije so splošne in dajejo vtis vnaprej napisanega pozitivnega mnenja.

Za objavo članka v prostem dostopu pri sporni reviji je vedno potrebno plačilo (angl. *article processing charges*, APC). Stroški APC niso transparentni in avtor dobi obvestilo o njihovi višini šele po sprejemu članka. Lahko se zgodi, da avtor plača strošek objave, do objave pa nikoli ne pride. V tem primeru je objava v kvalitetni in legitimni reviji še vedno možna.

PREPOZNAVANJE SPORNIH REVIJ

Akademsko okolje in znanstveniki si prizadevamo, da vedno bolj širimo informacije, zavedanje in prepoznavanje spornih revij. Objava članka v sporni reviji je brez vrednosti,

čprav članek opisuje odlično zasnovano in uspešno izvedeno raziskavo s poštenimi, kritično predstavljenimi rezultati. Zato v zadnjih desetih letih v znanih repozitorijih narašča število objav, ki analizirajo »trg« spornih revij in delijo informacije, kako naj se avtorji izognejo pastem spornih revij.

Izoblikovala se je tudi mednarodna interdisciplinarna pobuda »Pomisli. Preveri. Predloži.« (angl. *Think. Check. Submit.*), ki želi z vrsto orodij in s praktičnimi nasveti izobraževati raziskovalce, spodbujati integriteto in graditi zaupanje v verodostojne raziskave in publikacije (8). V njej sodelujejo predstavniki pomembnih baz podatkov, kot so DOAJ, ISSN, LIBER (angl. *Association of European Research Libraries*), OAPEN (angl. *Online library of open access books*) in drugi. Pripravili so kontrolne sezname, s katerimi si raziskovalci pomagajo prepoznati sporno revijo ali pleniško monografijo. Kontrolni

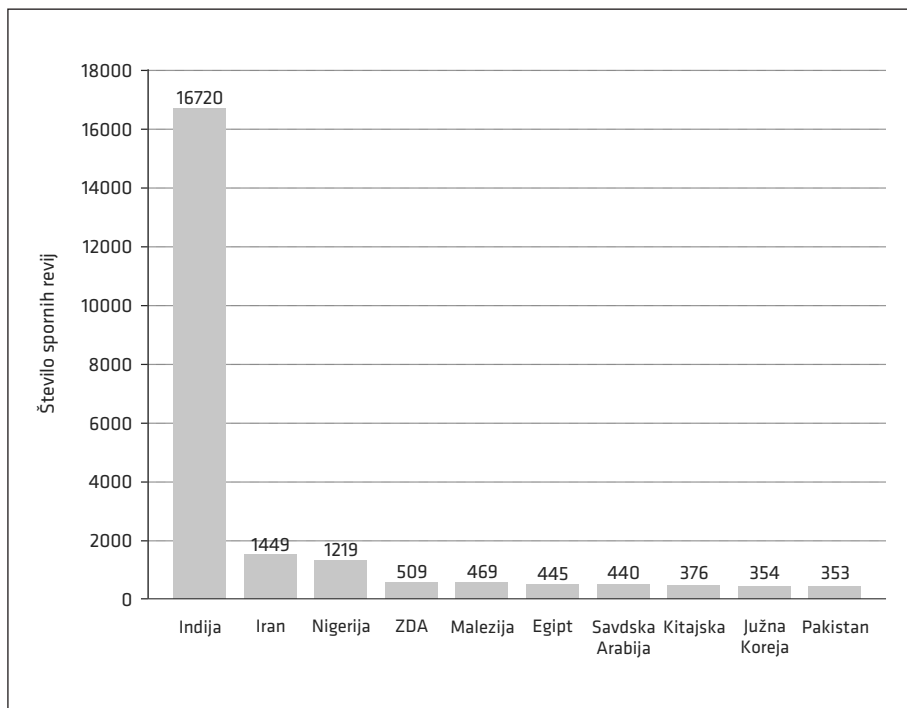
seznam »Think. Check. Submit.« je dostopen v različnih svetovnih jezikih, tudi v slovenščini (tabela 1).

Sporne revije nastajajo povsod po svetu, največ pa jih najdemo v Aziji, predvsem v Indiji in Iranu, sledijo jim Združene države Amerike, Nigerija in Malezija. V evropskem prostoru jih je največ v Združenem kraljestvu, ki je po navedbah avtorjev na 18. mestu med vsemi državami po številu spornih revij (slika 2) (9).

PASTI RAZISKOVALNEGA DELA

Pri pisanju raziskovalne naloge obstaja nekaj predvidljivih pasti, v katere se študenti ali mladi raziskovalci vedno znova ujamajo.

Vsaka raziskava mora imeti namen in cilje. Namen raziskovalne naloge je navadno en sam, za njegovo uresničitev si more raziskovalec ali skupina zastaviti enega ali več neposrednih ciljev. Običajno vsak



Slika 2. Države z največjim številom spornih revij (9).

Tabela 1. Kontrolni seznam za pomoč pri prepoznavanju sporne revije ali plenilske monografije (8).

1. Ali vi oziroma vaši sodelavci poznate to revijo?
1.1 Ali ste že prebrali kakšen članek v tej reviji?
1.2 Ali je enostavno najti najnovejše članke v reviji?
1.3 Ime revije: ali je ime revije enako imenu druge revije ali ga je mogoče zlahka zamenjati z njim?
1.4 Ali lahko preverite informacije o reviji na portalu ISSN?

2. Ali lahko zlahka prepoznate založnika in stopite v stik z njim?
2.1 Ali je ime založnika jasno prikazano na spletni strani revije?
2.2 Ali lahko stopite v stik z založnikom po telefonu, elektronski in navadni pošti?

3. Ali revija jasno predstavi recenzentski postopek, ki ga uporablja?
3.1 Ali je na spletni strani navedeno, ali postopek vključuje neodvisne/zunanje recenzente in koliko recenzentov pregleda članek?
3.2 Ali založnik ponuja recenzije s strani strokovnega uredniškega odbora ali raziskovalcev z vašega področja?
3.3 Ali revija zagotavlja sprejem članka (objavo) ali zelo kratek čas recenziranja?

4. Ali so članki indeksirani in/ali arhivirani na znanih mestih?
4.1 Ali bo vaše delo indeksirano/arhivirano v mednarodni bazi, ki jo je mogoče zlahka najti?
4.2 Ali založnik zagotavlja dolgoročno arhiviranje in hranjenje digitalnih publikacij?
4.3 Ali založnik uporablja trajne digitalne identifikatorje?

5. Ali je jasno, katere stroške vam bodo zaračunali?
5.1 Ali je na spletni strani revije pojasnjeno, čemu je plačilo namenjeno in kdaj bo zaračunano?
5.2 Ali založnik na svoji spletni strani pojasnjuje, kako se financira?
5.3 Ali navaja valuto in znesek plačil?
5.4 Ali je na spletni strani založnika pojasnjeno, ali so na voljo kakšne oprostitev ali znižanja plačil?

6. Ali so na spletni strani založnika na voljo navodila za avtorje?
6.1 Ali ima založnik pri revijah z odprtim dostopom jasno licenčno politiko? Ali obstajajo prednostne licence? Ali so dovoljene izjeme glede na potrebe avtorja? Ali so podatki o licenci vključeni v vse publikacije?
6.2 Ali vam založnik omogoča, da obdržite avtorske pravice za svoje delo? Ali lahko svoje delo delite, na primer prek institucionalnega repozitorija, in pod kakšnimi pogoji?
6.3 Ali ima založnik jasno politiko glede morebitnih navzkrižij interesov avtorjev, urednikov in recenzentov?
6.4 Ali se ve, v katerih formatih bo vaše delo na voljo (npr. HTML, XML, PDF)?
6.5 Ali revija beleži kakršne koli bibliometrične informacije oziroma citiranosti?

7. Ali je založnik član priznanih mednarodnih pobud?
7.1 Ali je član Odbora za etiko objavljanja (COPE)?
7.2 Če je revija odprto dostopna, ali je vpisana v Imenik revij z odprtim dostopom (DOAJ)?
7.3 Ali revija gostuje na eni od platform INASP Journals Online (za revije, objavljene v Bangladešu, Nepal, Šrilanki, Srednji Ameriki in Mongoliji) ali African Journals Online (AJOL, za afriške revije)?
7.4 Če je revija odprto dostopna, ali gostuje na platformi Scielo (za latinskoameriške znanstvene revije)?
7.5 Če je revija odprto dostopna, ali je indeksirana v Latindexu (za revije, ki izhajajo v Latinski Ameriki, na Karibih, v Španiji in na Portugalskem)?
7.6 Če je revija odprto dostopna, ali jo indeksira Redalyc (za revije, ki izhajajo v Latinski Ameriki in na Karibih, v Španiji in na Portugalskem)?
7.7 Ali je založnik član drugega strokovnega združenja?

cilj opisuje ena hipoteza, ki je predlog za razumevanje pojavov in procesov oz. mnenje o povezanosti med pojavi, ki jih raziskujejo.

Hipoteze morajo biti jasne, prepričljive in morajo spodbuditi bralca, da želi nadaljevati z branjem. Če je v nalogi premalo elementov znanstvenega dela, če ji manjka radovednost in izvirnost ali pa so odgovori na zastavljene hipoteze že znani vnaprej, je raziskovalno nalogo težko objaviti kot izvirni znanstveni članek (10). Obratno pa je lahko raziskovalna naloga zastavljena preveč ambiciozno. Avtorji si postavijo več hipotez, kot jih je mogoče kvalitetno preveriti pri nekem raziskovalnem problemu, z določenim raziskovalnim načrtom in metodologijo, tudi če so odlične.

Dobri ideji, ustreznemu namenu in odličnim hipotezam mora slediti pravilna zasnova raziskovalnega dela. Zasnova je okvir ali nabor metod in postopkov, ki se uporabljajo za zbiranje in analizo podatkov o spremenljivkah, določenih v izbranem raziskovalnem problemu. Poleg metod in postopkov je zelo pomembna primerna izbira števila enot, ki jih opazujemo (število poskusnih živali, preiskovancev, bolnikov). Neustrezna zasnova z nepravilnim številom opazovanih enot se lahko pokaže že med izvajanjem raziskave, zagotovo pa v zaključnem delu, ko nastopijo težave pri statistični analizi zbranih podatkov, ki zahtevajo pošteno in kritično razlago.

Izmišljanje podatkov ali rezultatov, ki niso bili pridobljeni z raziskavo ter ponarejanje ali spreminjanje rezultatov nimajo mesta v poštenem raziskovanju in pisanju.

Vse podporne izjave v raziskovalni nalogi ali raziskovalnem članku morajo biti navedene z ustreznimi viri, ki jih bralec zlahka preveri. Prezete ideje in dela, prikazana kot lastna, za katera ni natančno naveden vir, so plagiatorstvo. Glavni učinek plagiatorstva je zavajanje bralcev in pripisovanje novega znanja plagiatorju (11). Najizrazitejše je v preglednih raziskovalnih

člankih in pri sistematičnih strokovnih opisih posameznega področja, metod dela ali razvoja. Avtorji dobesedno prepisujejo besedne zveze ali celo odstavke iz izvornih člankov. V posameznih primerih se ne morejo izogniti uporabi iste besedne zveze kot v izvorni objavi, vendar mora biti organizacija misli nova, drugačna in kot taka lahko pripada novemu avtorju.

Revije preverjajo delež »prepisane« besedila z različnimi računalniški programi za iskanje ujemaajočih se besednih zvez, stavkov ali odstavkov. Pri tem se srečujemo tudi z vedno večjim problemom tako imenovanega samo-plagiatorstva (angl. *self-plagiarism*), odvečnih objav (angl. *redundant publication*) in deljenih objav (angl. *salami publication*) (12). Deljene objave lahko v grobem opredelimo kot objavo dveh ali več člankov, ki izhajajo iz ene same raziskave. Posamezna objava vključuje podatke, ki so ravno še dovolj obsežni, da iz njih pridobimo razumne rezultate in zaključke, ki ustrezajo merilom tipologije raziskovalnih člankov (npr. kratki znanstveni prispevek). Z drobljenjem se izgublja širina in znanstvena odličnost zasnovanega raziskovalnega dela.

ZAKLJUČEK

Sporne revije predstavljajo resno tveganje za integriteto znanstvene literature. Zavajajo raziskovalno in strokovno javnost. Čez noč lahko izginejo, s čimer izginejo tudi vsi podatki, ki pa so lahko verodostojni in del resnih raziskovalnih projektov ali programov. S tem se izgublja tudi pomemben delež denarja, saj avtorji spornim revijam plačajo stroške objave članka v prostem dostopu.

Raziskovalcem svetujemo, da pred vsako objavo natančno preverijo revijo oz. publikacijo, ki so jo izbrali. Pri tem si lahko kvalitetno pomagajo s kontrolnimi seznammi, kot je na primer »Think. Check. Submit.«. Vedno jim lahko pomagajo tudi bibliotekarji in strokovnjaki iz akademsko-raziskovalnega področja.

Za vse pa velja zaveza etiki v raziskovanju. Senat Univerze v Ljubljani (UL) je v letu 2014 sprejel Etični kodeks za raziskovalce UL, da bi postavil temelj etičnega ravnanja za pedagoge, raziskovalce in študente pri njihovih srečevanjih z etičnimi vprašanji pri akademskem in raziskovalnem delu (13). Vsak posameznik je odgovoren, da pri svojem raziskovalnem delu identificira

morebitna etična vprašanja in v primeru etično občutljivih tem pridobi napotke svojih predpostavljenih (npr. mentorja, vodje raziskovalnega projekta, vodje katedre, prodekan za raziskovalno delo) ali odobritev ustreznih etičnih komisij. Vsak raziskovalec se mora zavedati svojih kompetenc, odnosa do družbe in tudi pravil avtorstva, citiranja, objavljanja in recenziranja.

LITERATURA

1. Zupanič S. Sporne revije v znanstveni komunikaciji. *ISIS*. 2021; 30 (4): 21–26.
2. Beall J. What I learned from predatory publishers. *Biochem Med*. 2017; 27(2): 273–78.
3. Luger S. How did we get here? [internet]. Wien: Scholarly Communications in Transition, Austrian Transition to Open Access. [citirano 2024 Jan 15]. Dosegljivo na: <https://in-transition.at/how-did-we-get-here/>
4. Hojnik J. Roparske revije v znanosti. *Pravna praksa*. 2015; 49/50 (12): II-VIII.
5. Švab I. Predators and hijackers in academic publishing. *Eur J Gen Pract*. 2015; 21 (2): 95–6.
6. Predatory Journals in Science [internet]. Anonimus: The Predatory Reports team [citirano 2024 Jan 15]. Dosegljivo na: <https://predatoryreports.org/home>
7. COBISS. Faktorji vpliva revij: JCR | SNIP [internet]. Maribor: Institut informacijskih znanosti [citirano 2024 Jan 15]. Dosegljivo na: <https://www.cobiss.si/raziskovalci.htm#>
8. Identify trusted publishers for your research [internet]. Anonimus: Think. Check. Submit. [citirano 2024 Jan 15]. Dosegljivo na: <https://thinkchecksubmit.org>
9. Erfanmanesh M, Pourhossein R. Publishing in Predatory Open Access Journals: A Case of Iran. *Pub Res Q*. 2017; 33 (4): 433–44.
10. Grubič Z, Jevnikar P, Geršak K. Študentsko raziskovalno delo: njegov pomen in nepravilnosti, ki se jim je treba izogniti. *Med Razgl*. 2018; 57 (Suppl 1): 63–7.
11. Geršak K. Plagiatorstvo. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 331–33.
12. Abraham P. Duplicate and salami publications. *J Postgrad Med*. 2000; 46 (2): 67–9.
13. Etični kodeks za raziskovalce Univerze v Ljubljani [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani [citirano 2024 Jan 20]. Dosegljivo na: https://www.uni-lj.si/raziskovalno_in_razvojno_delo/etika_in_integriteta_v_raziskovanju/

Janina Simončič¹, Primož Rožman², Zala Lužnik Marzidovšek³, Marko Hawlina³

Matične celice in zunajcelični vezikli za zdravljenje očesnih bolezni

Stem Cells and Extracellular Vesicles for the Treatment of Ocular Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oftalmologija, regenerativna medicina, starostna makularna degeneracija, glavkom, bolezn roženice, klinična preiskovanja

V zadnjih letih je zdravljenje očesnih bolezni z uporabo matičnih celic in eksosomov napredovalo. V tem preglednem članku predstavljamo potencial matičnih celic in njihovih izločenih zunajceličnih veziklov za zdravljenje očesnih bolezni. Regenerativne in imunomodulatorne sposobnosti matičnih celic analiziramo skupaj s kompleksno vlogo zunajceličnih veziklov pri medcelični komunikaciji, uravnavanju vnetij in obnovi tkiv. Natančen pregled ustreznih predkliničnih in kliničnih raziskav razkriva vse več dokazov, ki potrjujejo potencial teh terapevtskih metod ne le za obnovo vida, temveč tudi za zaviranje napredovanja različnih očesnih bolezni, kar obeta znatno izboljšanje kvalitete življenja bolnikov. Vendar pa je treba ob napredku tega področja skrbno razmisliti o izzivih pri kliničnem prenosu in etičnih vidikih, da bi se regenerativna medicina v oftalmologiji uporabljala preudarno. Obravnavamo tudi neizogibne izzive pri kliničnem prenosu, ki se porajajo pri uporabi regenerativne medicine v oftalmologiji. V okviru napredujočega medicinskega znanja poudarjamo pomen uporabe matičnih celic in zunajceličnih veziklov pri zdravljenju očesnih bolezni, kar ima velik pomen za prihodnost oftalmološke oskrbe.

ABSTRACT

KEY WORDS: ophthalmology, regenerative medicine, age-related macular degeneration, glaucoma, corneal diseases, clinical trials

In recent years, the treatment of eye diseases using stem cells and exosomes has evolved. In this review article, we present the potential of stem cells and their secreted extracellular vesicles for the treatment of ocular diseases. The regenerative and immunomodulatory capacity of stem cells is analysed together with the complex role of extracellular vesicles in intercellular communication, regulation of inflammation and tissue repair. A careful review of relevant pre-clinical and clinical studies reveals a growing body of evidence confirming the potential of these therapeutic modalities not only to restore vision but

¹ Janina Simončič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; janina@simed.si

² Primož Rožman, dr. med., Zavod RS za transfuzijsko medicino Ljubljana, Štajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana

³ Zala Lužnik Marzidovšek, dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana; Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Marko Hawlina, dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana; Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

also to inhibit the progression of various ocular diseases, promising a significant improvement in the quality of life of patients. However, as the field advances, the challenges in clinical translation and ethical considerations need to be carefully considered in order to apply regenerative medicine in ophthalmology in a prudent manner. We also address the inevitable challenges in clinical translation that arise in the application of regenerative medicine in ophthalmology. In the context of advancing medical knowledge, we highlight the importance of the use of stem cells and extracellular vesicles in the treatment of ocular diseases, which is of great significance for the future of ophthalmic care.

UVOD

Človeško oko je del senzoričnega živčnega sistema, ki nam omogoča vid, ohranjanje ravnotežja in vzdrževanje cirkadianega ritma. Najpogostejše bolezni, ki prizadanejo fiziološko delovanje očesa, so bolezni roženice in očesne površine, siva mrena, glavkom, degeneracija rumene pege, avtoimunske in genetske bolezni oči. Za zdravljenje nekaterih od teh bolezni se v zadnjem času uveljavlja tudi t. i. napredno zdravljenje, ki obsega uporabo novih medicinskih izdelkov na osnovi genske terapije, celičnega zdravljenja in tkivnega inženirstva, kamor spada tudi zdravljenje z matičnimi celicami (MC) in zunajceličnimi vezikli (ZV) (1). Pri naprednem zdravljenju očesnih bolezni torej uporabljamo tkiva, celice in njihove sestavine kot biomedicinske pripomočke za zdravljenje bolezni, za katere večinoma obstaja le simptomatsko zdravljenje (2).

Pri celični terapiji lahko zdravimo z diferenciranimi somatskimi celicami odraslega ali pa z različnimi matičnimi celicami, ki jih *in vitro* lahko usmerimo v končno diferenciacijo in z njimi popravimo okvarjeno ali nadomestimo manjkajoče tkivo. Za celično zdravljenje očesnih bolezni so dosedaj uporabljali pluripotentne MC, ki se lahko diferencirajo v katerokoli celično vrsto, multipotentne MC, ki se lahko razvijejo v več različnih vrst celic, kot tudi oligopotentne MC, ki imajo omejen diferenciacijski potencial in se lahko razvijejo le v omejeno število celičnih vrst (3). Za napredno

zdravljenje očesnih bolezni pa je po trenutnih raziskavah možna tudi uporaba zunajceličnih veziklov (ZV), ki s prenosom svojih bioloških sestavin omogočajo medcelično komunikacijo, uravnavajo vnetje in izboljšujejo obnovo tkiva. V prispevku opisujemo osnove fiziologije, možnih terapevtskih učinkov različnih MC in ZV ter njihovo uporabnost pri zdravljenju očesnih bolezni (4).

MATIČNE CELICE

MC najdemo v vseh večceličnih organizmih, tako rastlinah kot živalih. Njihova osnovna lastnost je sposobnost samoobnavljanja in diferenciacije, zaradi česar omogočajo embrionalni razvoj in regeneracijo tkiv. Zanje pa je značilna tudi sposobnost asimetrične delitve, pri kateri nastane ena popolnoma enaka kopija MC, in druga celica, ki nadaljuje razvoj v celico prednico določene vrste, torej v diferenciacijo. Glede na izvor delimo MC na zarodkove (embrionalne) in odrasle (somatske) MC. Embrionalne MC so pluripotentne in se med embriogenezo diferencirajo v vse vrste celic, ki sestavljajo zarodek. Somatske MC najdemo v različnih organih in tkivih in so lahko multipotentne, oligopotentne ali unipotentne, pri čemer se lahko diferencirajo le v omejeno število celičnih vrst. Vse MC odraslih se nahajajo v specifičnih okoljih posameznih organov in tkiv, imenovanih niše MC. Najbolj raziskana niša je kostni mozeg (KM), ki je niša krvotvornih MC. Obstajajo tudi umetno narejene, t. i. inducirane pluripotentne MC (angl. *induced*

pluripotent stem cells, iPSC), ki jih lahko proizvedemo z reprogramiranjem odraslih celic v pluripotentno stanje. V tem poglavju na kratko predstavljamo osnovne značilnosti in mehanizme delovanja tistih MC, ki jih lahko uporabimo za zdravljenje očesnih bolezni (5).

Pluripotentne matične celice

Embrionalne matične celice

Embrionalne matične celice (angl. *embryonic stem cells*, ESC) lahko pridobimo iz notranje celične mase razvijajoče se blastociste, tj. zarodek v zgodnji fazi razvoja in vsebuje približno 100 celic. Celice ESC so sposobne neomejenega samoobnavljanja in diferenciacije, med embriogenezo lahko iz njih nastanejo celice vseh treh kličnih listov (ektoderma, mezoderma in endoderma). Te lastnosti obdržijo tudi pri gojenju *in vitro*, zato jih lahko usmerjeno diferenciramo v katerokoli celično linijo v telesu. Zaradi teh lastnosti so idealne za terapevtske namene, vendar imajo tudi močno nagnjenost k maligni preobrazbi, kar omejuje njihovo klinično uporabo. Poleg tega predstavlja njihovo pridobivanje določen etični problem, saj pri tem uničimo blastocisto, ki je v bistvu zgodnji zarodek. Njihova uporaba se je po odkritju celic iPSC bistveno omejila (6).

Inducirane pluripotentne matične celice

iPSC so umetno pridobljene celice, ki so jih prvi izdelali Yamanaka s sod. leta 2006, tako, da so z genskim inženirstvom reprogramirali diferencirane odrasle somatske celice (fibroblaste) v pluripotentno stanje celic z lastnostmi ESC. To so dosegli z vstavitvijo genov, ki kodirajo t. i. transkripcijske dejavnike in omogočajo MC, da pridobi embrionalne oz. pluripotentne lastnosti. Danes obstaja veliko različnih tehnik, ki omogočajo vstavljanje specifičnih embrionalnih genov, večinoma se uporabljajo kombinacije genov *OCT3/4* (angl. *octamer binding transcription factor*), *SOX* (angl. *sex-determining region Y*

related high mobility group box), *NANOG*, *Myc* (angl. *myelocytomatosis*), *SSEA* (angl. *stage-specific embryonic antigen-3*) in *Klf4* (angl. *Krüppel-like factor 4*). Nastale celice iPSC so zelo podobne celicam ESC, so pluripotentne in jih lahko diferenciramo v različne specializirane vrste odraslih celic. Njihova prednost je v tem, da so avtogene (izvirajo iz lastnega telesa), kar olajša transplantacijo z vidika tkivne skladnosti, za razliko od celic ESC, ki so praktično vedno alogenske narave, torej pridobljene iz darovalca. Druga bistvena prednost teh celic je tudi v tem, da njihovo pridobivanje ne predstavlja etičnega problema, saj niso več potrebne blastociste (7).

Multipotentne matične celice

Mezenhimske matične celice

Mezenhimske matične celice (angl. *mesenchymal stem cells*, MSC) so vrsta multipotentnih matičnih celic, ki jih je mogoče izolirati iz različnih tkiv, kot so kostni mozeg (MC iz KM), maščobno tkivo (MC iz maščobnega tkiva (angl. *adipose derived stem cells*, AdSC)) in tkivo popkovnice. Te celice so sposobne diferenciacije v različne vrste mezodermalnih tkiv kot so kost, hrustanec, veziva in mišice. Poleg tega, da omogočajo celjenje in regeneracijo imajo tudi izredne lastnosti imunske regulacije in homeostaze, predvsem zavirajo premočne imunske oz. vnetne rakcije. Tudi ZV vezikli, pridobljeni iz MSC, so pokazali obetavne rezultate pri spodbujanju obnove tkiv, modulaciji imunskih odzivov in protivnetnih učinkih (8).

Matične celice iz strome roženice

MC iz strome roženice (angl. *corneal stroma stem cells*, CSSC) so samoobnovljive celice, ki imajo fenotipske značilnosti celic MSC in visok diferenciacijski potencial. CSSC se lahko uporabljajo za regeneracijo strome roženice, cilj njihove uporabe je celjenje roženice brez razvoja brazgotin, s čimer se ohrani njena prosojnost (9,10).

Oligopotentne matične celice

Limbalne epiteljske matične celice

Limbalne epiteljske matične celice (angl. *limbal epithelial stem cells*, LESC) so predstavnice oligopotentnih matičnih celic, ki se lahko delijo in razvijajo samo v eno ali dve vrsti tkiv. Izvirajo iz nevrnskega ektoderma, tj. plast embrionalnega ektoderma, in se nahajajo v bazalni epiteljski plasti limbusa roženice, kjer tvorijo mejo med roženico in beločnico (slika 1). Njihove značilnosti so počasno samoobnavljanje, visok proliferativni potencial, klonogenost (sposobnost simetrične delitve), izražanje značilnih označevalcev MC in predvsem sposobnost regeneracije celotnega epitelijskega limbusa za razliko od celic CSSC. Proliferacija in diferenciacija LESC v zrele epiteljske celice roženice vzdržuje zdrav epitel roženice s stalnim nadomeščanjem celic, ki se izgubljajo s površine roženice med mežikanjem in s solzami, poleg tega te celice tudi preprečujejo, da bi epiteljske celice veznice migrirale na površino roženice (11).

MEHANIZEM DELOVANJA IN TERAPEVTSKI UČINKI MATIČNIH CELIC V OKOLJU OČESA

Ker MC omogočajo celjenje ran, regeneracijo poškodovanih ali degeneriranih tkiv in preprečujejo hitro staranje, jih lahko upo-

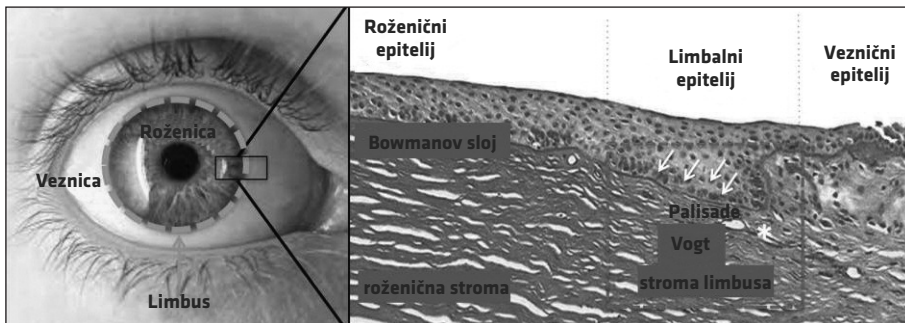
rabljamo v različne terapevtske namene. Različne MC imajo nekatere skupne in druge, specifične terapevtske lastnosti. Osnovne terapevtske lastnosti MC, ki so pomembne pri zdravljenju očesnih bolezni, opisujemo v nadaljevanju (1).

Diferenciacijski potencial

Različne vrste MC se lahko *in vitro* učinkovito diferencirajo v različne celice mrežnice in tudi izražajo za njih značilne gene. Celice MSC iz KM in celice AdSC, gojene pod posebnimi pogoji, so uspeli diferencirati v celice pigmentnega sklada mrežnice (angl. *retinal pigment epithelium*, RPE), fotoreceptorje in Müllerjeve celice, to je mogoče z uporabo signalnih molekul in rastnih dejavnikov preko parakrine signalizacije, pa tudi z določenimi zaviralci signalnih poti, ki so prisotni v okolju kulture. Izpostavljenost pripravljene mediju MSC iz KM in AdSC iz celic RPE povzroči njihovo diferenciacijo v celice, podobne celicam RPE. Celice AdSC pa lahko zaviralci signalnih poti preko vpliva na ključne razvojne poti usmerijo v diferenciacijo v progenitorne in fotoreceptorske celice mrežnice (13).

Imunomodulacija

MSC imajo močne imunomodulatorne in protivnetne učinke, saj uravnavajo limfo-



Slika 1. Očesna površina s prečnim histološkim prerezom preko limbusa. Rdeči kvadrat označuje področje limbalne niše. Bele puščice prikazujejo bazalni sloj limbalnega epitelijskega tkiva, kjer se nahajajo limbalne epiteljske matične celice (angl. *limbal epithelial stem cells*, LESC). Bela zvezdica prikazuje limbalno stromo, ki je bogata z limbalnimi žiljem (12).

cite, povezane z naravno in pridobljeno imunostjo. Tako spodbujajo proliferacijo in delovanje celic T, aktivnost celic T pomaga v regulatornih celic T, zavirajo pa delovanje celic B in naravnih celic ubijalk (NK). Sposobne so tudi preprečiti zorenje in aktivacijo dendritičnih celic in vplivajo na proliferacijo in izločanje citokinov. MSC lahko uravnavajo svoje imunomodulatorne funkcije glede na vnetne razmere v mikrookoli (14).

Obnavljanje in regeneracija tkiv

Celice MSC se zaradi izražanja površinskih označevalcev pripadnosti 73 (angl. *cluster of differentiation 73*, CD73), označevalcev pripadnosti 90 (angl. *cluster of differentiation 90*, CD90), in označevalcev pripadnosti 15 (angl. *cluster of differentiation 15*, CD15), ter pomanjkljivega izražanja hematopoetskih označevalcev rade pritrldijo na površino, s tem pa tudi v vnetno poškodovano tkivo. Med celjenjem ran spodbujajo angiogenezo in nastajanje zunajceličnega matriksa, posredujejo pri proliferaciji in diferenciaciji celic z izločanjem vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), keratinocitnega rastnega faktorja, matriksne metaloproteinaze-9, inzulinu podobnega rastnega faktorja in drugih rastnih dejavnikov. MSC umirjajo vnetje z izločanjem prostaglandina E2, omejujejo imunski odgovor z zaviranjem zorenja limfocitov B, spodbujajo celjenje ran ter proces fagocitoze in imajo baktericidne lastnosti z izločanjem protimikrobnih dejavnikov (15).

Antioksidativne lastnosti

Celice MSC imajo antioksidativne lastnosti, saj so sposobne odstranjevati proste radikale, spodbujati endogeno antioksidativno obrambo, spreminjati bioenergetiko mitohondrijev, prenašati mitohondrije v okvarjene celice in tudi učinkovito uravnavati oksidativni stres. Same so odporne na oksidativne in nitrozativne dražljaje *in vitro*, kar je posledica njihovih konstituti-

vno izraženih antioksidativnih encimov (superoksid dismutaza 1 in 2, katalaza, glutation peroksidaza) in visokih ravni glutationa (16). Vbrizganje celic AdSC v subretinalni prostor miši pod oksidativnim stresom zaščiti in ohranja njihove celice RPE in fotoreceptorje (17).

Angiogeneza

Celice MSC lahko z vplivom na angiogenezo popravijo ishemično poškodbo mrežnice in imajo tudi antiangiogene učinke, kar je koristno pri proliferativni retinopatiji. Pri mišjem modelu retinopatije, povzročene s kisikom, so po intraperitonealnem vbrizganju MSC opazili znatno zmanjšanje neovaskularizacije. Po subkonjunktivalni injekciji MSC iz KM so poročali tudi o spodbujenem celjenju roženice in znatnem zmanjšanju neovaskularizacije, kar je bila posledica manjšega izražanja VEGF in matriksne metaloproteinaze-9. Avtorji so si enotni, da je uspešnost rekonstrukcije poškodovanih očesnih tkiv z MSC bolj posledica sproščanja parakrinih protivnetnih in antiangiogenih dejavnikov kot pa celične diferenciacije MC v očesu (4).

ZUNAJCELIČNI VEZIKLI

ZV so drobne membranske strukture, ki jih sproščajo celice, sem spadajo vse zunajcelične strukture, obdane z lipidnim dvoslojem, ki jih po velikosti in obliki delimo na eksosome (velikost 30–150 nm v premeru), mikrovezikle (100–1000 nm v premeru) in apoptozna telesa (1000–5000 nm v premeru). Pomembno je ločevati ZV od nanoveziklov, ki so za razliko od ZV umetno narejene strukture na osnovi lipidov, s katerimi lahko prenašamo različne zdravilne snovi v bioloških sistemih. ZV nastanejo na različne načine in imajo različne funkcionalne lastnosti. V celicah ZV večinoma nastanejo po endosomski poti iz multivezikularnih teles, ki jih tvorijo znotrajcelični lizosomski delci. V tem procesu endosomi nastanejo z vdiranjem celične plazemske

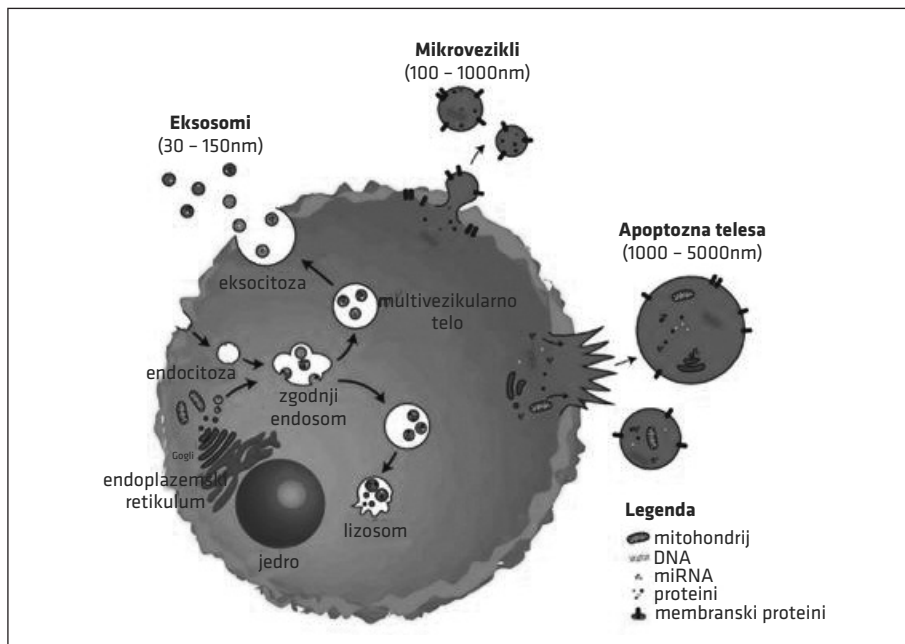
membrane, na koncu pa se pozni lizosomi zlijejo s celično membrano in sprostijo ZV v zunanost (slika 2). Najbolj aktivni so najmanjši ZV, to so eksosomi, ki se sproščajo z eksocitozo po združitvi avtofagosomov in multivezikularnih teles (18).

ZV sodelujejo pri medceličnem signaliziranju preko kaskadnih molekularnih poti. Učinkujejo bodisi preko parakrinega delovanja, ki modulira tesne biološke interakcije med celicami, ali pa preko endokrinega delovanja z vplivom na oddaljene celice. ZV iz MC prenašajo njihove sestavine, ki imajo lahko terapevtske učinke, to so lipidne membrane, beljakovine, zdravila, lipidi, glikani, citokini, RNA in DNA. Lipidna membrana ZV obenem prenaša tudi ligande in receptorje svojih izvornih celic ter ima komunikacijsko vlogo med celicami. Ko ZV prodrejo v tarčno celico, sprostijo svoj tovor in s tem lahko vplivajo na proliferacijo celic, apoptozo, avtofagijo, sodelujejo pri modulaciji oksidativnega

stresa ali regulirajo izražanje mikro RNA (angl. *microRNA*, miRNA) (20). S prenosom mRNA oz. miRNA lahko ZV omogočijo tudi prevajanje novih beljakovin oziroma modulacijo izražanja genov, s čimer lahko dosežejo terapevtski učinek, z dostavljanjem večih beljakovin pa omogočijo tudi t. i. večfaktorsko zdravljenje, ki obeta nove poti za zdravljenje očesnih in drugih bolezni (21).

ZDRAVLJENJE POGOSTIH OČESNIH BOLEZNI Z MATIČNIMI CELICAMI IN ZUNAJCELIČNIMI VEZIKLI

Najpogostejše očesne bolezni so bolezni roženice in očesne površine, sindrom suhega očesa, siva mrena, glavkom, starostna degeneracija makule (SDM), avtoimunske in genetske bolezni. Poleg tega so vedno bolj razširjena tudi sladkorna bolezen, ki ima lahko za posledico tudi diabetično retinopatijo (DR). Na področju zdravljenja očesnih bolezni z MC in ZV se trenutno izvajajo številne raziskave in poskusi na



Slika 2. Nastanek zunajceličnih veziklov. Prikazani so eksosomi, ki izvirajo iz endosomov, multivezikularna telesa, ki se izločajo iz površinske membrane celic in apoptozna telesa, ki nastanejo med celično smrtjo (19).

živalskih modelih, nekateri postopki in raziskave pa tudi na bolnikih (1).

Diabetična retinopatija

Diabetična retinopatija (DR) je poškodba mrežnice, ki je posledica sladkorne bolezni in je eden od vodilnih vzrokov slepote v razvitem svetu. Terapija z MC je obetavna terapevtska možnost za nadomestitev izgubljenih endoteljskih celic in pericitov, ki so pomembni za vzdrževanje notranje krvno-retinalne bariere, to pa omogoči obnovitev perfuzije in delovanje žilja. Za najbolj učinkovite so se izkazale MSC iz KM, ki imajo ugodne učinke na ožilje. Večina raziskav je trenutno še v fazi testiranja na živalih, nekatere postopke pa so izvedli že na bolnikih. V nedavni raziskavi so starim podganam šest tednov po indukciji sladkorne bolezni intravensko vbrizgali MSC iz Whartonove žolice popkovnice, ki so jih spodbudili k diferenciaciji v retinalnem endoteliju podobne celice, ter z njimi obnovili patološko spremenjene žilne funkcije (22).

Za zdravljenje DR imajo velik terapevtski potencial tudi celice človeške iPSC (angl. *human induced pluripotent stem cells*, hiPSC), vendar predstavljajo precejšnje zdravstveno tveganje zaradi nevarnosti tvorbe teratomov (23). Celice hiPSC so v primerjavi z zreliimi človeškimi endoteljskimi celicami mrežnice pri odzivu na hipoksijo *in vitro* pokazale večji angiogeni potencial. Pri mišjem modelu so se intravitrealno vbrizgane hiPSC vključile v obnavljajoče se retinalne žile in pospešile obnovo žil ter zmanjšale ishemično površino mrežnice, podobno so obnovo žil pri intravitrealnem injiciranju v mišjem modelu spodbujale tudi celice AdSC. Z diferenciacijo celic hiPSC so uspešno pridobili tudi celice RPE, zdravljenje z njimi bi lahko imelo potencialne koristne učinke pri DR zaradi njihovega enostavnega vzdrževanja, medtem ko je vzdrževanje fotoreceptorjev bolj težavno, saj je za njihovo funkcionalnost potrebna tvorba sinaptičnih povezav (24).

DR se lahko izboljša tudi po intravitrealnem vbrizganju eksosomov iz MSC, kar so dokazali pri testiranju na mišjih modelih. Moissei in sod. so v živalskem modelu z intravitrealno injekcijo eksosomov iz človeških MSC, izboljšali retinopatijo, povzročene s kisikom, saj je prišlo do zavrtja in ublažitve ishemiije in ublažitve okvare mrežnice (25).

Bolezni roženice

Presaditev roženice je najpogostejša oblika presaditev tkiva na svetu in je v večini primerov zelo uspešna. Pri tej kirurški metodi oboleli predel roženice izrežemo in zamenjamo z zdravim donorskim tkivom (26). V primeru napredovalih bolezni očesne površine, kamor uvrščamo tudi bolezen pomanjkanja LESC (angl. *limbal stem cell deficiency*, LSCD), ki se pogosto pojavi zaradi kemičnih in termičnih poškodb, Stevens-Johnsonovega sindroma, očesnega cikatričialnega pemfigoida ali napačne uporabe kontaktnih leč, pa je potrebno pred morebitno presaditvijo roženice stabilizirati očesno površino in omogočiti obnovo epitelijev s presaditvijo MC, saj je v nasprotnem primeru preživetje roženičnega presadka slabo. Pri enostranski prizadetosti oči je možna presaditev limbalnega tkiva oz. celic z zdravega očesa, pri obojestranski prizadetostipa je potrebna presaditev alogenskega limbalnega tkiva (limbalno kadaversko ali tkivo živega sorodnika), vendar njeno uspešnost močno omejuje zavrnitvena reakcija. Zaradi teh omejitev se je uveljavil sodoben pristop *ex vivo* gojenja limbalnega tkiva oz. celic LESC, pri katerem se uporabi le majhna 1–2 mm² biopsija limbalnega tkiva. Ta metoda je dokaj uspešna in omogoči obnovo roženičnega epitelija ter prepreči kronične epitelne defekte roženice, vraščanje žil preko limbusa in izgubo prosojnosti roženice (11).

Pri celjenju roženičnih razjed ima ključno vlogo tudi prekomerni vnetni odziv. Opazili so, da je prozornost roženice možno obnoviti tudi s presaditvijo celic MSC iz

KM, ta terapevtski učinek pa je verjetno povezan z zaviranjem vnetja in angiogeneze in ne z epitelijsko diferenciacijo celic MSC (12). Poseben pristop pri zdravljenju roženičnih poškodb je uporabila skupina iz Univerze v Pittsburghu, ki je mišim vbrizgala CSSC neposredno v stromo roženice in s tem zmanjšala ali celo preprečila brazgotinjenje roženice, kar dokazuje, da imajo lahko CSSC celo večjo terapevtsko moč pri zmanjševanju fibroze in regeneraciji roženice kot celice MSC iz drugih tkiv (27).

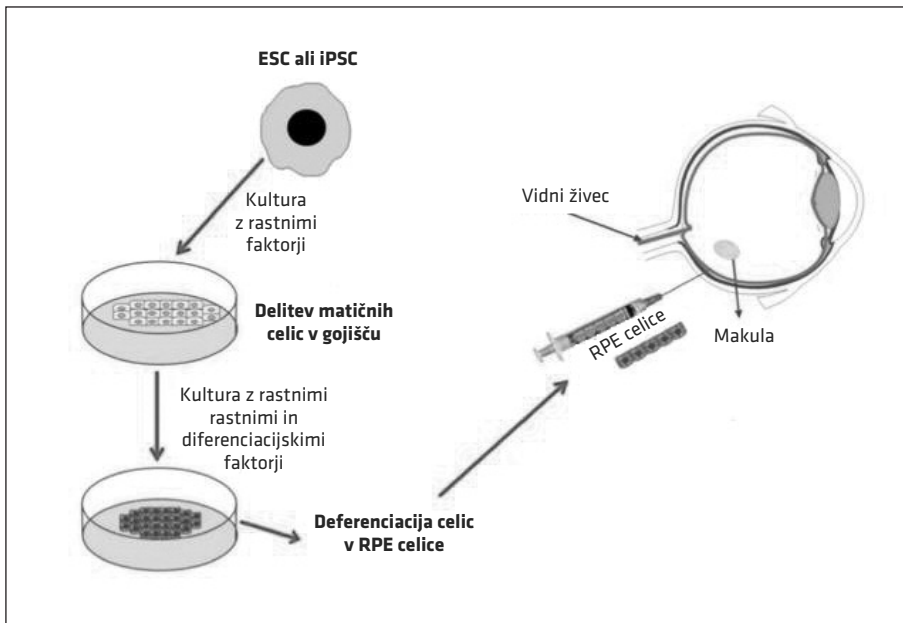
Pri zdravljenju roženice je možna tudi uporaba ZV. V živalskem eksperimentalnem modelu na miših z alkalnimi kemičnimi poškodbami roženice so opazili antiangiogene učinke ZV iz MSC in zmanjšano brazgotinjeno roženice (28).

Starostna degeneracija makule

SDM zaradi degeneracije celic RPE povzroči izgubo fotoreceptorjev in posledično okva-

ro vida, trenutno poteka več kliničnih preskusov zdravljenja te bolezni z MC (29). Terapevtski ukrep je zamenjava prizadetih celic RPE s celicami, pridobljenimi iz celic ESC, iPSC in drugih, kar bi lahko ohranilo fotoreceptorje in preprečilo izgubo vida (slika 3). Banin in sod. so zdravili 12 bolnikov s SDM in geografsko atrofijo z alogenski celicami RPE, pridobljenimi iz ESC, v kombinaciji s sistemsko imunosupresijo. Presajene celice so zaznali v subretinalnem prostoru in opazili izboljšanje stanja plasti RPE in ostrine vida. Čeprav so živali tak presadek dobro imunsko prenašale, obstaja glede postopka z alogenskimi celičnimi presadki določena negotovost, saj ima spremljajoča imunosupresija tudi stranske učinke, kot je npr. odstop mrežnice (30).

Nov pristop za zdravljenje SDM je uporaba vsadkov, ki vsebujejo ultratanko perilensko membrano, prekrito s celicami RPE, pridobljenimi iz MC. Z njimi so avtorji



Slika 3. Nadomeščanje celic RPE iz ESC ali iPSC s pomočjo rastnih in diferenciacijskih faktorjev. Z vzgojenimi celicami zamenjamo prizadete celice RPE v mrežnici (31). ESC – embrionalne matične celice (angl. *embryonic stem cells*), iPSC – inducirane pluripotentne matične celice (angl. *induced pluripotent stem cells*), RPE – pigmentni sklad mrežnice (angl. *retinal pigment epithelium*)

uspeli nadomestiti celice RPE in Bruchovo membrano in navajajo, da je vsadek varen ter da izboljša vid (32).

Obstaja še več podobnih raziskav, ki bodo v prihodnosti omogočile zdravljenje SDM z MC. Dokazali so, da se MC iz KM ob ustrezni indukciji lahko diferencirajo v mrežnične nevrone. Za uporabne so se izkazale tudi MSC iz olfaktorne mukoze, saj so glede svojih pluripotentnih sposobnosti podobne MC iz KM, jih zlahka osamimo in lahko pri podganah s povišanim intraokularnim tlakom zmanjšajo tudi izgubo retinalnih ganglijskih celic (RGC) (33).

Verjetno bodo v terapiji SDM zelo koristni tudi eksosomi, saj zmanjšujejo produkcijo VEGF, zmanjšajo žilne kanale v žilnici, število fibroblastov in kolagenskih vlaken in zmanjšajo prepuščanje retinalnih žil. Če jih pridobimo iz maščobnega tkiva, zavirajo vnetne poškodbe tkiva in zmanjšajo degeneracijo fotoreceptorjev v modelu poškodbe z laserjem pri miših (34).

Suho oko

Za zdravljenje suhe očesne površine so poleg običajne terapije preiskusili presaditev tkiva, periorbitalne injekcije, topikalne kapljice in intravenske injekcije celic MSC. Pri mišjem modelu je presaditev alogenskih celic MSC izboljšala izločanje solz. Alogenske celice AdSC so vbrizgali tudi v solzne žleze bolnikom s suhim očesom, kar je povečalo izločanje solz in zmanjšalo osmolarnost solznega filma (35). Tudi aplikacija ZV lahko dobro spodbudi izražanje ključnih genov pri delovanju, popravljanju in regeneraciji slinavk in solznih žlez. Trenutno je glavni cilj kliničnih preiskovanj pri blaženju simptomov suhega očesa oceniti učinkovitost eksosomov, pridobljenih iz celic MSC (36).

Glavkom

Glavni trije cilji celične terapije pri glavkomu so zagotavljanje trofične in nevroprotektivne podpore, nadomeščanje izgub-

ljenih celic ter funkcionalna obnova. Za regeneracijo optičnega živca je potrebno nadomeščanje okvarjenih celic, za kar potrebujemo vir zdravih RGC. Predklinična preskušanja zdravljenja z MSC kažejo izboljšano preživetje RGC, množenje funkcionalnih celic, podobnih RGC, ter diferenciacijo tamkajšnjih matičnih celic mrežnice v zrele celice RGC. Dai in sod. so pokazali, da presaditev MSC iz olfaktorne mukoze zmanjša izgubo celic RGC v glavi optičnega živca, ki je posledica zvišanega intraokularnega tlaka, poleg tega pa tudi zaščiti funkcionalnost aksonov (34). Eksosomi MC iz KM zmanjšujejo apoptozo RGC bolj učinkovito kot fibroblastni ZV. Tudi miRNA, pridobljena iz MC iz KM, ima ključno vlogo pri regeneraciji RGC, saj vpliva na regulacijo genov povezanih z aksonsko regeneracijo (37).

Eksosomi bi lahko predstavljajo pomembno vlogo pri nastanku glavkoma, saj so vključeni v komunikacijo med celicami trabekularnega mrežja. Iz rezultatov predkliničnih raziskav, opravljenih na ljudeh in živalskih modelih, sklepajo, da imajo eksosomi vpliv tudi na funkcijo trabekularnega mrežja pri absorpciji prekatne vodice, kar znižuje intraokularni tlak. Izvor eksosomov predstavljajo celice ESC in iPSC, ki se predvsem zaradi svojih regeneracijskih sposobnosti lahko uporabljajo pri zdravljenju te bolezni (38).

Avtoimunski uveitis

Napredno zdravljenje avtoimunskega uveitisa je še v fazi raziskav. Zdravljenje z MSC pri podganah je bilo pri nadzoru vnetja, zmanjševanju ponovitev bolezni in zaščiti mrežnice pri ponavljajoči bolezni celo učinkovitejše kot konvencionalno zdravljenje z deksametazonom. Yang in sod. so zdravili bolnike z refraktarnim uveitisom, ki se ne odziva na konvencionalno zdravljenje, z MSC iz človeške popkovnice, ki so jih uvajali s počasno intravensko infuzijo. Odzivi na zdravljenje so bili manjša stopnja in

frekvenca ponovitve bolezni v večletnem času spremljanja, zmanjšano število napadov uveitisa, trajna remisija uveitisa in ukinitvev peroralnih zdravil bolnikov po 10–14 mesecih (39). V drugi raziskavi so pregledovali učinek ZV kot dostavni sistem za zdravila. ZV so opremili z rapamicinom in jih subkonjunktivno injicirali bolnikom z avtoimunskim uveitisom in pokazali, da lahko ZV hitro dosežejo žarišča v mrežnici, dosežejo izrazitejši terapevtski učinek in zmanjšajo infiltracijo očesnih vnetnih celic (40).

Distrofije mrežnice

Rezultati živalskih modelov in preiskav *in vitro* kažejo, da se MSC lahko diferencirajo v različne tipe celic mrežnice, kar lahko izkoristimo pri zdravljenju distrofij mrežnice. Na živalskih modelih je intravitrealna injekcija MC iz KM omogočila diferenciacijo v fotoreceptorje in celicam RPE podobne celice, kar je prispevalo k podaljšanemu preživetju fotoreceptorjev. Poleg tega je intravenska aplikacija MSC na modelu pigmentne retinopatije pri podganah ohranila celice paličic in čepkov (41). Weiss in Levy sta pri 17 bolnikih z obojestransko izgubo vida zaradi pigmentne retinopatije presadila avtologne MC iz KM. Po šestmesečnem spremljanju so ugotovili izboljšanje vidne ostrine pri 11 od 17 bolnikov (64,7%), pri osmih bolnikih (35,3%) je bilo stanje stabilno, pri nobenem pa ni prišlo do izgube vida (42).

Pri mišjem modelu pigmentne retinopatije je intravitrealna injekcija ZV iz MC iz KM zmanjšala vnetje in izražanje proinflammatoryh citokinov, tudi degeneracija fotoreceptorjev je bila manj obsežna, pri čemer so opazili izboljšave debeline zunanje jedrne plasti mrežnice. Manj ugoden izid pa so opazili pri ljudeh z napredovalo obliko bolezni, ki so prejeli peribulbarne injekcije ZV, pridobljenih iz alogenskih MSC iz popkovnice (43). Pri bolnikih s Stargardtovo boleznijo so subretinalno presadili celice RPE, pridobljene iz ESC, in dosegli določeno izboljšanje vida, vendar so bili prisotni tudi

stranski učinki, zato je to zdravljenje še na stopnji začetnih kliničnih preskušanj (44).

IZZIVI, OMEJITVE IN PERSPEKTIVE UPORABE TERAPIJE Z MATIČNIMI CELICAMI

Kljub obetavnosti naprednih terapij z MC in ZV je pri njihovi uporabi v medicini še vedno veliko ovir in zadržkov. Pluripotentne ESC so vir etičnih sporov že od leta 1998, ko so jih pridobili iz človeških predimplantacijskih zarodkov, kar z uporabo hiPSC ni več ovira. Zaradi iste lastnosti, ki človeškimi celicam ESC in iPSC omogoča nastanek več sto različnih tipov celic, je njihovo rast po presaditvi *in vivo* tudi težko nadzorovati, torej je možna njihova vloga pri maligni transformaciji (45). Zato je ključnega pomena, da pri vsaki raziskavi izvedejo temeljito oceno možnosti nastanka tumorjev oz. nenadzorovane proliferacije celic. Druga ovira pri zdravljenju očesnih bolezni z alogenskimi MC je trenutno potreba po imunosupresiji, saj je uspeh zdravljenja odvisen od premagovanja imunskega odziva v očesu. Pri presaditvi fotoreceptorjev je pomemben izziv tudi vzpostavitev funkcionalnih povezav, saj obstaja negotovost glede tega, v kakšni meri se tvorijo nevrnske povezave, zato še vedno ostaja nejasna izvedljivost in učinkovitost povezava mrežnice z možgani, ki je ključna za oblikovanje koherentne vidne slike (46).

Številne izzive v sodobnem zdravljenju očesnih bolezni prinašajo tudi ZV, vključno z omejenim razumevanjem natančnih terapevtskih mehanizmov, potrebo po toksikoloških raziskavah, nevarnostjo kontaminacije z virusi, optimizacijo njihovega tovora, itd. Proizvodnja kakovostnih ZV velikega obsega predstavlja velik izziv, saj so potrebni strogi ukrepi za nadzor kakovosti (47).

Pred uporabo MC in ZV morajo biti rešena tudi vprašanja o standardizaciji in optimizaciji protokolov dela ter uporabe MC v terapijah. Kljub velikemu številu kliničnih preskušanj in objavljenih člankov, Uprava

za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) zdravljenja z MC za večino bolezni in motenj trenutno še ni odobrila. Uporaba ZV v kliničnih aplikacijah je omejena zaradi pomanjkljive standardizacije pri njihovi izolaciji in analizi, kar je postal eden izmed glavnih izzivov na tem področju, zato je Mednarodno združenje za zunajcelične vezikle predlagalo soglasje za nomenklaturo ZV, standardizacijo metodologij za izolacijo in njihovo karakterizacijo (48).

ZAKLJUČEK

Uporaba MC in ZV predstavlja nove možnosti zdravljenja očesnih bolezni, še pose-

bno tistih, ki so danes še neozdravljive ali pa so njihovi trenutni načini zdravljenja omejeni. Sposobnost MC, da se diferencirajo v različne vrste celic očesa, njihova sposobnost regeneracije in imunske regulacije, ter vloga eksosomov v medcelični signalizaciji, obeta napredek pri obnovi vida in upočasnitvi napredovanja bolezni. V številnih raziskavah se še vedno uporabljajo živalski modeli, vendar je veliko preiskušanj že napredovalo v klinično testiranje. Kljub izzivom pri prenosu v klinično uporabo in etičnim vidikom, zagotavlja regenerativna medicina v oftalmologiji novo upanje za bolnike, ki se soočajo s temi boleznimi.

LITERATURA

1. Rožman P, Jež M. *Matične celice in napredno zdravljenje*. Ljubljana, Celje: Društvo Mohorjeva družba, Celjska Mohorjeva družba d.o.o.; 2011.
2. Liu J, Jiang F, Jiang Y, et al. Roles of exosomes in ocular diseases. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 10519–38.
3. Dzobo K, Thomford NE, Senthebane DA, et al. Advances in regenerative medicine and tissue engineering: innovation and transformation of medicine. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 2495848.
4. Adak S, Magdalene D, Deshmukh S, et al. A review on mesenchymal stem cells for treatment of retinal diseases. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17 (4): 1154–73.
5. Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell Stem Cell*. 2015; 17 (1): 11–22.
6. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282 (5391): 1145–7.
7. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131 (5): 861–72.
8. Han Y, Yang J, Fang J, et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7: 92.
9. Torricelli AAM, Santhanam A, Wu J, et al. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res*. 2016; 142: 110–8.
10. Du Y, Funderburgh ML, Mann MM, et al. Multipotent stem cells in human corneal stroma. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2005; 23 (9): 1266–75.
11. Schollmayer P, Lužnik Z, Hawlina M. Uporaba limbalnih matičnih celic za zdravljenje bolezni očesne površine. In: *Levičnik-Stezinar S. Zbornik predavanj strokovnih srečanj Združenja za transfuzijsko medicino Slovenije*; 2015; Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo. p. 62–4.
12. Lužnik Z. *Vzgoja in opredelitev človeških limbalnih epiteljskih matičnih celic [doktorsko delo]* Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2017.
13. Xu C, Lu H, Li F, et al. Protein expression profile on differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into retinal ganglion-like cells. *J Comput Biol*. 2020; 27 (8): 1329–36.
14. Fan XL, Zhang Y, Li X, et al. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77 (14): 2771–94.
15. Motegi SI, Ishikawa O. Mesenchymal stem cells: the roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth. *J Dermatol Sci*. 2017; 86 (2): 83–9.
16. Valle-Prieto A, Conget PA. Human mesenchymal stem cells efficiently manage oxidative stress. *Stem Cells Dev*. 2010; 19 (12): 1885–93.
17. Barzelay A, Weisthal Algor S, Niztan A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells migrate and rescue RPE in the setting of oxidative stress. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 9682856.
18. Rudraprasad D, Rawat A, Joseph J. Exosomes, extracellular vesicles and the eye. *Exp Eye Res*. 2022; 214: 108892.
19. Extracellular vesicle biogenesis [internet]. *Dispertech*; 2023 [citirano 2023 Dec 29]. Dosegljivo na: <https://dispertech.com/applications/extracellular-vesicles-evs/how-are-extracellular-vesicles-formed/>
20. Buzas EI. The roles of extracellular vesicles in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (4): 236–50.
21. Szabó GT, Tarr B, Pálóczi K, et al. Critical role of extracellular vesicles in modulating the cellular effects of cytokines. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2014; 71 (20): 4055–67.
22. Saha B, Roy A, Beltramo E, et al. Stem cells and diabetic retinopathy: from models to treatment. *Mol Biol Rep*. 2023; 50 (5): 4517–26.
23. Wang AYL. Human induced pluripotent stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for various diseases. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (4): 1769.
24. Chen T, Wang F, Wei J, et al. Extracellular vesicles derived from different sources play various roles in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1064415.
25. Niu SR, Hu JM, Lin S, et al. Research progress on exosomes/microRNAs in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 935244.
26. Bhujel B, Oh SH, Kim CM, et al. Mesenchymal stem cells and exosomes: a novel therapeutic approach for corneal diseases. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (13): 10917.
27. Nicula C, Szabo I, Ivan O. Stem cells treatment in the ocular surface regeneration. *Romanian J Ophthalmol*. 2017; 61 (4): 239–43.

28. Deng SX, Dos Santos A, Gee S. Therapeutic potential of extracellular vesicles for the treatment of corneal injuries and scars. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9 (12): 1.
29. Chen X, Jiang Y, Duan Y, et al. Mesenchymal-stem-cell-based strategies for retinal diseases. *Genes.* 2022; 13 (10): 1901.
30. Maeda T, Sugita S, Kurimoto Y, et al. Trends of stem cell therapies in age-related macular degeneration. *J Clin Med.* 2021; 10 (8): 1785.
31. The eye and stem cells: the path to treating blindness [internet]. Eurostemcell; 2016 [citirano 2024 Jan 27]. Dosegljivo na: <https://www.eurostemcell.org/eye-and-stem-cells-path-treating-blindness>
32. Vitillo L, Tovell VE, Coffey P. Treatment of age-related macular degeneration with pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium. *Curr Eye Res.* 2020; 45 (3): 361–71.
33. Dai C, Xie J, Dai J, et al. Transplantation of cultured olfactory mucosal cells rescues optic nerve axons in a rat glaucoma model. *Brain Res.* 2019; 1714: 45–51.
34. Gu F, Jiang J, Sun P. Recent advances of exosomes in age-related macular degeneration. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1204351.
35. Møller-Hansen M. Mesenchymal stem cell therapy in aqueous deficient dry eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2023; 101 (277): 3–27.
36. Abughanam G, Elkashty OA, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells extract (MSCsE)-based therapy alleviates xerostomia and keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome-like disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (19): 4750.
37. Miotti G, Parodi PC, Zeppieri M. Stem cell therapy in ocular pathologies in the past 20 years. *World J Stem Cells.* 2021; 13 (5): 366–85.
38. Nicoară SD, Brie I, Jurj A, et al. The future of stem cells and their derivatives in the treatment of glaucoma. A critical point of view. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (20): 11077.
39. Oh JY, Lee RH. Mesenchymal stromal cells for the treatment of ocular autoimmune diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2021; 85: 100967.
40. Shen Z, Huang W, Liu J, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021; 12: 749192.
41. Mannino G, Russo C, Longo A, et al. Potential therapeutic applications of mesenchymal stem cells for the treatment of eye diseases. *World J Stem Cells.* 2021; 13 (6): 632–44.
42. Florido A, Vingolo EM, Limoli P, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of retinitis pigmentosa: short review. *J Stem Cells Res Dev Ther.* 2021; 7 (1): 1–6.
43. Massoumi H, Amin S, Soleimani M, et al. Extracellular-vesicle-based therapeutics in neuro-ophthalmic disorders. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (10): 9006.
44. Moghadam Fard A, Mirshahi R, Naseripour M, et al. Stem cell therapy in Stargardt disease: a systematic review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2023; 18 (3): 318–27.
45. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10: 68.
46. Brianna, Ling APK, Wong YP. Applying stem cell therapy in intractable diseases: a narrative review of decades of progress and challenges. *Stem Cell Investig.* 2022; 9: 4.
47. Mead B, Tomarev S. Extracellular vesicle therapy for retinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 79: 100849.
48. Dudzik D, Macioszek S, Struck-Lewicka W, et al. Perspectives and challenges in extracellular vesicles untargeted metabolomics analysis. *TrAC Trends Anal Chem.* 2021; 143: 116382.

Matevž Tomažević¹

Raziskovanje in novosti v travmatologiji

Research and Innovations in Traumatology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: raziskovanje v travmatologiji, 3D-načrtovanje, 3D-tisk, zlom medenice, zlom kolčne ponvice

Travmatologija je veda, ki se ukvarja s poškodbami. Te imajo pomemben vpliv tako na posameznike kot na vse vpletene. Njihove posledice so lahko omejene le na mesto poškodbe, na telo pa lahko vplivajo tudi sistemsko, kadar je prizadetih več anatomskih predelov in se razvije sistemski vnetni odziv. Posledica poškodbe je lahko začasna ali trajna sprememba življenja posameznika in njegovih bližnjih, saj lahko vpliva na telesno zmogljivost, psihično stanje ter socialno-ekonomski status. Pri zbiranju podatkov o poškodbah ne merimo le števila poškodb in prizadetih, temveč tudi leta prizadetosti zaradi poškodbe. Oskrba poškodovancev je timska in zapletena, vključuje različne zdravstvene delavce ter poteka od prve oskrbe na terenu do rehabilitacije. Največji delež dela specialista travmatologa v Sloveniji predstavlja obravnava skeletno-mišičnih poškodb, pri čemer travmatolog sodeluje tudi med reanimacijo in vodi bolnika med celotnim procesom zdravljenja poškodbe. V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do pomembnega napredka v urgentni obravnavi politravmatiziranih bolnikov, pri čemer je skeletna travmatologija igrala ključno vlogo s konceptom t. i. ortopedije za nadzor škode. Napredki v tehnologiji vsadkov so omogočili boljše izide za bolnike, ki se spopadajo s posledicami poškodb. Namen tega članka je predstaviti razvoj in napredek v skeletni travmatologiji ter opisati nekaj zadnjih raziskovalnih objav s Travmatološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Poudarjeno je 3D-načrtovanje in tiskanje zlomov kolčne ponvice ter medenice, opisane pa so tudi možnosti za nadaljnje raziskovanje na področju travmatologije.

ABSTRACT

KEY WORDS: research, traumatology, 3D planning, 3D printing, pelvis fracture, acetabulum fracture

Traumatology, the study of injuries, profoundly impacts individuals and communities. Injuries affect individuals locally at the injury site and systemically when multiple areas are involved, triggering a systemic inflammatory response. These injuries can result in temporary or permanent life changes, affecting physical ability, mental health, and socioeconomic status. Injury statistics quantify not only injury numbers but also years of disability. Patient care is multidisciplinary, spanning from initial field care to rehabilitation, with trauma specialists primarily addressing musculoskeletal injuries. Recent decades have seen significant advancements in polytrauma emergency management, with the

¹ Asist. dr. Matevž Tomažević, dr. med., Klinični oddelek za Travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matevz.tomazevic@kclj.si

so-called damage control orthopedics playing a pivotal role. Advances in implant technology have notably improved patient outcomes. This article outlines recent developments in skeletal traumatology, highlighting research from the Traumatology Clinic at the University Clinical Centre Ljubljana. Focus areas include 3D planning and printing of pelvic fractures, underscoring future research in traumatology.

UVOD

Travmatologija je veda o poškodbah. Poškodbe imajo pomemben vpliv na življenje posameznika in vseh soudeleženih ob tem nepričakovanem dogodku. Na posameznika poškodbe delujejo lokalno in sistemsko, kadar je poškodovanih več anatomske predelov (s posledičnim razvojem sistemskega vnetnega odgovora). Moramo se zavedati, da poškodba začasno ali trajno spremeni življenje posameznika in njegovih bližnjih, saj prizadene poškodovančevo telesno zmogljivost, psihično stanje in socialno-ekonomski status. Zato pri zbiranju podatkov o poškodbah ne merimo le števila poškodb in poškodovanih, ampak tudi leta prizadetosti zaradi poškodbe (1).

Oskrba poškodovancev je praviloma timska. Gleda na zapletenost poškodbe je udeleženih več različnih profilov zdravstvenih sodelavcev in zdravnikov različnih specialnosti ter subspecialnosti. Za psihološko pomoč praviloma skrbi klinični psiholog in občasno tudi psihiater. Obravnava poteka od prve oskrbe na terenu in pregleda v ambulanti ali sprejema v reanimacijskem prostoru do hospitalizacije na oddelku intenzivne terapije, vanjo pa je lahko vključena nega, operativno zdravljenje, perioperativna oskrba in rehabilitacija na oddelku ter kasneje v rehabilitacijskih centrih. Namen te zapletene obravnave je vrnitev k vsakodnevnim dejavnostim, ponovna vključitev v kakovostno in aktivno življenje ter tako globalno zmanjšanje let prizadetosti zaradi poškodbe.

Največji delež dela specialista travmatologa v Sloveniji je obravnava skeletno-mišičnih poškodb. Travmatolog skupaj

z reanimacijskim anesteziologom vodi t. i. travmatološki tim v času reanimacijskih postopkov in vodi bolnika od sprejema do zaključka zdravljenja poškodbe. Zaradi zapletenosti mehanizma poškodb in fiziološkega odgovora na poškodbe je pri obravnavi poškodovanca veliko možnosti za raziskave in na njihovi osnovi tudi izboljšave v oskrbi.

Nedavni napredki v kirurških tehnikah, tehnologiji vsadkov, obravnavi med reanimacijo, v intenzivni terapiji in perioperativni negi so privedli do revolucije v oskrbi poškodovancev in izboljšali izide za bolnike, ki se spopadajo s posledicami poškodb. V članku bomo predstavili omenjene novosti in nedavno raziskovalno dejavnost na Kliničnem oddelku za travmatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

NOVOSTI ZADNIH DVEH DESETLETIJ

Oskrba politravmatiziranih poškodovancev

V zadnjih dveh desetletjih je bil dosežen pomemben napredek pri urgentni obravnavi politravmatiziranih bolnikov. Veliko vlogo pri tem je imela skeletna travmatologija z uvedbo t. i. ortopedije za nadzor škode (angl. *damage control orthopaedics*, DCO). Sprememba obravnave je nastopila ob spoznanju v 90. letih prejšnjega stoletja zaradi opažanja slabih izidov pri politravmatiziranih bolnikih, ki so bili obravnavani z zgodnjo celovito oskrbo (angl. *early total care*, ETC). Takrat je bil trend, da so bile obravnave vseh zlomov že ob prihodu dokončne. Zaradi poškodb pa je bil bolnik tako »preveč bolan za operacijo«. To so sprva opazili

pri politravmatiziranih bolnikih z zlomi stegenice, pri katerih so kljub višji skupni fiziološki obremenitvi zaradi poškodbe opazili manj sistemskih zapletov, če je bil zlom stegenice najprej oskrbljen z zunanjo učvrstitvijo in šele kasneje z dokončno notranjo učvrstitvijo (2, 3). Te ugotovitve so bile temelj za hipotezo drugega udarca, situacije, v kateri že poškodovan čezmerno spodbujen imunski sistem, ki ga je povzročila poškodba, še dodatno spodbudimo z zgodnjim dolgotrajnim kirurškim posegom, kar vodi v pretirano vnetno stanje, ki povzroči zaplete, vključno s sindromom dihalne stiske pri odraslem (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS), sepsa in večorgansko odpovedjo (4).

Vsak poškodovanec se zelo različno odzove na poškodbo. Obstajajo podskupine, pri katerih ETC prinese boljše rezultate kot DCO zaradi zgodnje mobilizacije in s tem krajše hospitalizacije. Zadnjih 20 let potekajo številne raziskave, kako bi lahko določili, kateri bolniki so bolj primerni za pristop DCO in kateri za pristop ETC. Opazujemo fiziološke in laboratorijske meritve ter anatomske porazdelitve poškodb. Kazalnik, ki je lahko določljiv, je laktat, znak nastajajoče acidoze, pomembni pa sta tudi koagulopatija, ki nastopi ob poškodbi, in telesna temperatura – vsekakor pa je pot do dokončnih zaključkov še dolga (5). Pomembno je, da delujemo kot travmatološki tim in s skupnim znanjem skrbimo za najboljšo oskrbo poškodovancev. S tem namenom se poskušamo včlaniti v TraumaRegister DGU®, v katerega so včlanjene vse bolnišnice v Nemčiji, ki smejo sprejemati politravmatizirane bolnike in veliko bolnišnic v Evropi, ki sprejemajo politravmatizirane bolnike. Namen registra je spremljanje kakovosti oskrbe.

Tehnologija vsadkov

Za boljšo oskrbo poškodovancev je pomemben tudi razvoj tehnologije proizvodnje vsadkov. V zadnjih desetletjih sta tehnolo-

gija izdelave vsadkov in izbor materialov tako napredovala, da so popolne novosti izpred desetih let danes stalnica v medicinski praksi. Danes se občasno že uporablja vsadke, ki so še v fazi razvoja in bodo morda postali stalnica v naslednjih desetih letih.

Eden od takih vsadkov je intramedularni žebelj (IMŽ), ki ga pri zlomu cevastih kosti namestimo v medularni kanal. Intramedularno žebljanje predstavlja učinkovit sistem za zdravljenje zlomov dolgih kosti z majhnimi operativnimi brazgotinami, nizkimi stopnjami okužb in zgodnjo povrnitvijo funkcije (6). Najzgodnejši IMŽ so bili kanulirani žebli, sestavljeni iz trdih palic, ki so se uporabljali v 19. stoletju. Pri vstavljanju kanuliranega žeblja najprej vstavimo vodilno žico manjšega premera, ki nato deluje kot vodilo za vstavev žeblja po kanalu, ki poteka po sredini žeblja (7). Napredki v tehnologiji žebeljev so zaradi težav pri zlomih z več odlomki in poševnih zlomih pripeljali do razvoja zaklepnih IMŽ, ki so postali priljubljeni v 70. letih 20. stoletja. Uporaba je bila še vedno omejena na zlome diafiz dolgih kosti.

Razvoj je v zadnjem času pripeljal do možnosti zaklepanja s številnimi vijaki, ki omogočajo trdno držanje v kratkih odsekih s kotno stabilnostjo. Ti zaklepi omogočajo enako aksialno stabilnost dolgih kosti po učvrstitvi z močno izboljšano kotno in rotacijsko stabilnostjo (8). Za celjenje kosti potrebujemo kompresijo na mestu zloma. Kompresijo je sedaj možno doseči tudi s sistemi intramedularnega stiskanja, ki po postavitvi zagotavljajo stiskanje prek mehanizma vijaka, kar vodi v izboljšan stik kosti in krajši čas kostnega preraščanja (9). Čeprav te novosti razširjajo obseg intramedularnega žebljanja, še vedno veliko težavo predstavljata staranje prebivalstva in vse večje število osteoporotičnih zlomov. Za ta namen so bili uvedeni sistemi za večkratno zaklepanje, ki združujejo prednosti kotno stabilne zasnove z zasnovo zaklepnih

konstrukcij pri osteoporotični kosti. Zgodnji rezultati z uporabo teh sistemov za žebljanje nadlahtnice so povezani z visokimi stopnjami celjenja in dobrimi kliničnimi rezultati (10).

Za izboljšano kakovost žebljanja ima pomembno vlogo tudi priprava medularnega kanala. Pred vstavljanjem IMŽ izvedemo povrtavanje kostnega kanala, da povečamo stično površino kostnega kanala in žeblja ter na ta način tudi trdnost zgradbe, saj uporabimo IMŽ z večjim premerom in s tem povečamo stično površino med žebljem in kostjo. (11).

Vedno večjo vlogo imajo tudi žebliji, prevlečeni z različnimi snovmi, ki preprečujejo nastanek okužbe. Prvi taki žebliji so bili prevlečeni z lokalnimi antiseptičnimi snovmi, kot je srebro, a ta lahko povzroči motnje v celični steni in posledično smrt celice (12). Čeprav so bili na začetku izraženi pomisleki zaradi možnosti lokalne in sistemske strupenosti pri uporabi teh vsadkov, so se slednji dobro obnesli z nizkimi stopnjami zapletov in skoraj trojnimi zmanjšanjem okužb (13). Naslednja izboljšava prihaja z antibiotičnimi žebliji. Prve smo oblikovali travmatologi sami, in sicer smo v kostni cement zamešali antibiotik in nato z njim obdali IMŽ. Sledili so tovarniško izdelani IMŽ z antibiotikom, ki se je nadzorovano sproščal v kost. Tako prevlečeni žebliji zagotavljajo konstanten izpust lokalnih antibiotikov v prvih 48 urah, s čimer dosežemo lokalne koncentracije, ki so več kot tisočkrat večje, kot bi bile ob sistemskem vnosu (14). Antibiotično prevlečeni vsadki so se izkazali kot koristni pri obvladovanju intramedularne okužbe po učvrstitvi zlomov in so povezani s skoraj 75-% zmanjšanjem stopnje okužb pri odprtih zlomih.

Tudi pri izdelavi plošč za notranjo učvrstitev je prišlo do velikih preobratov. Sistemi plošč za osteosintezo morajo upoštevati možnost slabe kakovosti kosti. Omenjena težava se pogosto pojavi pri obvladovanju periprotetičnih zlomov, pri

katerih je slaba kakovost kosti pogosto povezana s težavno anatomijo ob prisotnosti vsadka. Zato moramo spreminjati kot, pod katerim vrtamo, da ima vijak zadostno oprijemališče v kosti. To pogosto preprečuje bikortikalno učvrstitev, še posebej pri običajnih zaklepnih vijakih. Za obvladovanje tega sodobna tehnologija uporablja poliaksialne sisteme ploščic, pri katerih se vijaki lahko namestijo znotraj 30-stopinjskega stožca. Te značilnosti dajejo omenjenim vsadkom veliko prilagodljivost, hkrati pa povečajo oprijem v osteoporotični kosti do največje možne mere. S tem širijo obseg indikacij, klinični rezultati pri njihovi uporabi pa niso slabši v primerjavi z monoaksialnimi sistemi (15).

Biološko zdravljenje

Nezaraščanje zloma ostaja pomembna ovira v sodobni ortopediji. Predstavlja veliko težavo, ki nastane zaradi zapletenega medsebojnega delovanja med mehaniko in biologijo, kar zahteva podrobno analizo bolnika, učvrstitve nezaraščene zloma in stanja mehkih tkiv, da lahko zagotovimo ustrezno zdravljenje. Tudi po uspešnem zdravljenju bolniki pogosto poročajo o trajnih bolečinah, funkcionalnih omejitvah in slabših možnostih od splošnega prebivalstva (16). Koncept diamanta pomaga zdravniku pri pregledu dejavnikov za uspešno celjenje zlomov in tako opredeli, kaj morda manjka ob nezaceljenem zlomu. Ta koncept predlaga, da za uspešno celjenje zlomov v lokalnem okolju potrebujemo prisotnost osteogenih celic, osteoinduktivne posredovalce, osteokonducijske matrike, ustrezno mehansko stabilnost in zadosten krvni obtok (17). Za ta namen se obsežneje raziskuje pomen in način spremembe mezenhimske celice (18).

RAZISKOVANJE NA KLINIČNEM ODDELKU ZA TRAVMATOLOGIJU

Na Kliničnem oddelku za travmatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo razdeljeni na podpodročja, s katerimi

se ukvarjamo. Le na tak način smo lahko ves čas v stiku s strokovnim vrhom travmatologije. Razdeljeni smo na športno kirurgijo, kirurgijo stopala, kolena, rame, hrbtenice, roke, politravme, ortogeriatrije, kostnih okužb in medenice. Tako lahko obravnavamo vse najtežje primere iz države in občasno tudi iz sosednjih držav. Opisal bom le 3D-načrtovanje in tiskanje zlomov kolčne ponvice ter medenice.

Tridimenzionalno načrtovanje in tiskanje

V zapletenih primerih sklepnih zlomov obstaja veliko načinov zdravljenja. Zdravljenje se začne z načrtovanjem. Kirurgov predoperativni načrt vključuje namestitve bolnika na klinični oddelek, izbiro pristopa, način redukcije odlomkov, začasno učvrstitev, izbiro vsadkov, varne trajektorije za vijake, zapiranje rane ter pooperativno obravnavo in rehabilitacijo. Zelo pomembno je dobro razumeti in poznati zlom, da se izdelata ustrezen načrt, ki ga je mogoče izvesti v realnem času operacije. Zato je bilo razvitih in se še vedno razvija veliko modulov za predoperativno načrtovanje. Na našem oddelku uporabljamo programsko opremo za predoperativno načrtovanje (EBS[®], Ekliptik d.o.o.), in sicer za načrtovanje operativnega postopka in notranjo učvrstitev težkih sklepnih zlomov od leta 2007 (19). V tem času smo načrtovali na stotine postopkov (avtor več kot 300 od leta 2012 naprej).

Območje, kjer je skrbno predoperativno načrtovanje nujno, so zlomi medenice in kolčne ponvice (*acetabulum*). Kolčna ponvica je zapletena 3D-struktura. Ima obliko narobe obrnjene skodelice in je v medenici vpeta v dva kostna stebra medenice, ki se raztezata od iliosakralnega sklepa. Kolčni sklep je težko obremenjen sklep z lastno stabilnostjo. Pristopi do kolčne ponvice so omejeni z velikimi žilami, živci in močnimi ter dobro prekravljenimi mišicami. Zaradi zapletene anatomije in težkih pri-

stopov je operacija kolčne ponvice razmeroma nova. Pionirja kirurgije kolčne ponvice sta R. Judet in E. Letournel, ki sta preučevala različne RTG-projekcije in s kombinacijo anteroposteriorne, iliačne in obturatorne naklonske projekcije omogočila razumevanje zlomov in s tem operacijo kolčne ponvice (20). CT in računalniška tehnologija sta omogočila 3D-rekonstrukcijo medenice, s čimer je postalo očitno, da obstajajo velike razlike med posameznimi medicami. 3D-rekonstrukcije zlomljene medenice so olajšale predstavo o morfologiji zloma, vendar jih je še vedno težko prenesti v realen čas kirurgije (21).

Zaradi zapletenosti 3D-anatomije medenice in njenih okoliških tkiv so take operacije povezane z izjemno strmimi učnimi krivuljami. Edini način učenja in operiranja zlomov medenice ter kolčne ponvice je bil včasih študij na truplih in učenje ob pomoči bolj izkušenih kirurgov ter na koncu operiranje na resničnih bolnikih. Zaradi relativno majhnega števila primerov je bil razvoj kirurških pristopov počasen, vendar nenehen. Danes so še vedno v uporabi stari ilioingvinalni, ilio-femoralni in Kocher-Langenbeckovi pristopi do kolčne ponvice, prav tako pa obstajajo novi pristopi, ki se še vedno razvijajo (22, 23). Naslednji korak k razumevanju zloma je bil omogočiti razčlenitev zlomov. Razčlenitev zlomov in možnost virtualnega premikanja zlomljenih predmetov je omogočila načrtovanje tehnike redukcije zloma. Redukcija zloma je ključni element za ustrezno notranjo učvrstitev. Načrtovanje, kako premakniti odlomek zloma in kako ga držati na mestu, dokler ni opravljena dokončna notranja učvrstitev, je ključno znanje vsakega izkušenega travmatološkega skeletnega kirurga. Uporaba predoperativnega 3D-načrtovalnega orodja je kirurgom olajšala redukcijo zloma (24). Načrtovanje virtualne notranje učvrstitve zloma nam je omogočilo razumeti, kateri vsadek bi morali izbrati in kako ga upogniti, da bi se najbolje

prilegal zlomljeni medenici. Z dobo novih tehnologij, kot je razvoj 3D-tiskanja, se je razvilo tudi tiskanje 3D-modela posamezne medenice, glede na katerega bi se lahko upognili vsadki (25). Tiskanje načrtovanih vsadkov za notranjo učvrstitev je edini logični korak. Obstaja nova funkcija, dodana obstoječi programski opremi EBS®. Načrtovani vsadek se lahko izvozi v datoteko .stl (angl. *stereolithography*) in pošlje v 3D-tiskanje. Na voljo so vodila za vrtnanje in nameščanje vijakov (26). Glede na zmožnosti, ki jih imamo, smo razvili protokol virtualne repozicije odlomkov in posamezniku prilagojeno oblikovanje plošč, ki jih nato natisnemo in uporabimo za model pri ukrivljanju rekonstrukcijskih plošč. Na tak način imajo bolniki njihovi anatomiji prilagojene ukrivljene vsadke za najboljšo oskrbo (27, 28). Za lažjo pripravo na operativno zdravljenje to uporabljamo tudi pri načrtovanju oskrbe poškodbe hrbtenice (29).

Raziskovanje v prihodnje

Na Kliničnem oddelku za travmatologijo UKC Ljubljana raziskujemo in sodelujemo pri več projektih. 3D-tisk je še vedno novost, čeprav ga na naši kliniki uporabljamo že nekaj let. Smiselno bi bilo raziskati vpliv 3D-tiska na uporabnika – kirurga.

Raziskujemo tudi na področju ortogeriatrije, kjer vrednotimo uspehe obravnave starejših poškodovancev, načrtujemo pa tudi vključitev v TraumaRegister DGU®, tj. register politravmatiziranih bolnikov.

ZAKLJUČEK

Travmatologija je hitro razvijajoča se veda, v kateri je izredno pomembno timsko delo. Področij za raziskovanje je veliko in navkljub intenzivnemu raziskovanju, ostaja prostor za izboljšave. Vse vabimo, da se nam pridružijo pri skupnem delu in raziskovanju novih področij.

LITERATURA

1. Haagsma JA, James SL, Castle CD, et al. Burden of injury along the development spectrum: Associations between the Socio-demographic Index and disability-adjusted life year estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Inj Prev*. 2020; 26 (Suppl 2): i12–26. Doi: 10.1136/injuryprev-2019-043296
2. Nowotarski PJ, Clifford H, Brumback RJ, et al. Conversion of external fixation to intramedullary nailing for fractures of the shaft of the femur in multiply injured patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82 (6): 781–8.
3. Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, et al. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: Damage control orthopedics. *J Trauma*. 2000; 48 (4): 613–23. Doi: 10.1097/00005373-200004000-00006
4. RM Smith, PV Giannoudis. Trauma and the immune response. *J R Soc Med*. 1998; 91 (8): 417–20. Doi: 10.1177/014107689809100805
5. Benz D, Balogh ZJ. Damage control surgery: Current state and future directions. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (6): 491–7. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000465
6. Lewis D, Lutton C, Wilson LJ, et al. Low cost polymer intramedullary nails for fracture fixation: A biomechanical study in a porcine femur model. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129 (6): 817–22. Doi: 10.1007/s00402-009-0819-7
7. Rosa N, Marta M, Vaz M, et al. Intramedullary nailing biomechanics: Evolution and challenges. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019; 233 (3): 295–308. Doi: 10.1177/0954411919827044
8. Augat P, Hoegel F, Stephan D, et al. Biomechanical effects of angular stable locking in intramedullary nails for the fixation of distal tibia fractures. *Proc Inst Mech Eng H*. 2016; 230 (11): 1016–23. Doi: 10.1177/0954411916667968
9. Högel F, Gerber C, Bühren V, et al. Reamed intramedullary nailing of diaphyseal tibial fractures: Comparison of compression and non-compression nailing. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2013; 39 (1): 73–7. Doi: 10.1007/s00068-012-0237-3
10. Jia Z, Li C, Lin J, et al. Clinical effect of using MultiLoc® nails to treat four-part proximal humeral fractures. *J Int Med Res*. 2020; 48 (12): 0300060520979212. Doi: 10.1177/0300060520979212
11. Harwood PJ, Stewart TD. Mechanics of musculoskeletal repair devices. *Orthop Trauma*. 2016; 30 (3): 192–200. Doi: 10.1016/j.mporth.2016.04.008
12. Mijndonckx K, Leys N, Mahillon J, et al. Antimicrobial silver: Uses, toxicity and potential for resistance. *Biomaterials*. 2013; 26 (4): 609–21. Doi: 10.1007/s10534-013-9645-z
13. Harges J, von Eiff C, Streitbuenger A, et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol*. 2010; 101 (5): 389–95. Doi: 10.1002/jso.21498
14. Fuchs T, Schmidmaier G, Raschke MJ, et al. Bioactive-coated implants in trauma surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2008; 34 (1): 60–8. Doi: 10.1007/s00068-006-6110-5
15. El-Zayat BF, Efe T, Ruchholtz S, et al. Mono- versus polyaxial locking plates in distal femur fractures – A biomechanical comparison of the Non-Contact-Bridging- (NCB) and the PERILOC-plate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15 (1): 369. Doi: 10.1186/1471-2474-15-369
16. Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, et al. Delayed union and nonunions: Epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury*. 2014; 45 (Suppl 2): S3–7. Doi: 10.1016/j.injury.2014.04.002
17. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: The diamond concept. *Injury*. 2007; 38 (Suppl 4): S3–6. Doi: 10.1016/s0020-1383(08)70003-2
18. Khatkar H, See A. Stem Cell Therapy in the management of fracture non-union – Evaluating cellular mechanisms and clinical progress. *Cureus*. 13 (3): e13869. Doi: 10.7759/cureus.13869
19. Cimerman M, Kristan A. Preoperative planning in pelvic and acetabular surgery: The value of advanced computerised planning modules. *Injury*. 2007; 38 (4): 442–9. Doi: 10.1016/j.injury.2007.01.033
20. Letournel E. Acetabulum fractures: Classification and management. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; (151): 81–106.
21. Brown KM, Handa VL, Macura KJ, et al. Three-dimensional shape differences in the bony pelvis of women with pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J*. 2013; 24 (3): 431–9. Doi: 10.1007/s00192-012-1876-y
22. Keel MJB, Ecker TM, Siebenrock KA, et al. Rationales for the Bernese approaches in acetabular surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2012; 38 (5): 489–98. Doi: 10.1007/s00068-012-0229-3
23. Keel MJB, Ecker TM, Cullmann JL, et al. The Pararectus approach for anterior intrapelvic management of acetabular fractures An anatomical study and clinical evaluation. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94 (3): 405–11. Doi: 10.1302/0301-620X.94B3.27801
24. Fornaro J, Keel M, Harders M, et al. An interactive surgical planning tool for acetabular fractures: Initial results. *J Orthop Surg Res*. 2010; 5: 50. Doi: 10.1186/1749-799X-5-50

25. Chana-Rodríguez F, Mañanes RP, Rojo-Manaute J, et al. 3D surgical printing and pre contoured plates for acetabular fractures. *Injury*. 2016; 47 (11): 2507–11. Doi: 10.1016/j.injury.2016.08.027
26. Merc M, Drstvensek I, Vogrin M, et al. A multi-level rapid prototyping drill guide template reduces the perforation risk of pedicle screw placement in the lumbar and sacral spine. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013; 133 (7): 893–9.
27. Tomažević M, Kristan A, Kamath AF, et al. 3D printing of implants for patient-specific acetabular fracture fixation: An experimental study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019; 47 (5): 1297–305. Doi: 10.1007/s00068-019-01241-y
28. Cimerman M, Kristan A, Jug M, et al. Fractures of the acetabulum: From yesterday to tomorrow. *Int Orthop*. 2021; 45 (4): 1057–64. Doi: 10.1007/s00264-020-04806-4
29. Jug M, Tomažević M, Cimerman M. 3D model-assisted instrumentation of the pediatric spine: A technical note. *J Orthop Surg Res*. 2021; 16 (1): 586. Doi: 10.1186/s13018-021-02743-5

Živa Šubic¹, Gregor Novak²

Ugotavljanje uspešnosti zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z naprednimi zdravili v prvi liniji

Determining the Success of the Treatment of Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease with First-line Advanced Drugs

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična vnetna črevesna bolezen, ustekinumab, uspešnost zdravljenja v prvi liniji, perzistenca zdravljenja

IZHODIŠČA. V zadnjih letih se je močno povečalo število registriranih naprednih zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Zaviralcem dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) so se pridružila nova biološka zdravila (vedolizumab, ustekinumab) in zaviralec Janusove kinaze tofacitinib. Večinoma se zdravila uporabljajo v drugi in višji liniji zdravljenja, s posledično slabšo učinkovitostjo. Podatkov v literaturi o uspešnosti zdravljenja z novimi naprednimi zdravili v prvi liniji je malo, prva izbira zdravljenja KVČB v prvi liniji pa ostajajo zaviralci TNF- α . **METODE.** V retrospektivno presečno raziskavo smo vključili vse bolnike, stare 18 let ali več, s potrjeno diagnozo KVČB, vodene na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki so bili zdravljeni z novim naprednim zdravilom ustekinumab v prvi liniji. Zbirali smo podatke o perzistenci zdravljenja, klinični remisiji, koncentraciji C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP) in fekalnega kalprotektina ter izvidih endoskopskih preiskav. Izrisali smo Kaplan-Meierjevo krivuljo za perzistenco zdravljenja in z Mann-Whitneyevim U testom primerjali mediane serumskih koncentracij ustekinumaba v skupini bolnikov, ki so dosegli remisijo (klinično, biokemično ali endoskopsko), in v skupini bolnikov, ki remisije niso dosegli. **REZULTATI.** Ugotovili smo 88-% enoletno perzistenco zdravljenja z ustekinumabom in jo primerjali z vrednostmi perzistence zdravljenja z ustekinumabom v literaturi, pri čemer so si bile vrednosti primerljive. Biokemično remisijo je doseglo 77,6 % (glede na CRP) oz. 71,1 % (glede na fekalni kalprotektin) bolnikov, endoskopsko pa 50,0 % bolnikov. Mediane serumskih koncentracij ustekinumaba v skupini bolnikov, ki so dosegli remisijo (klinično, biokemično ali endoskopsko), in v skupini bolnikov, ki remisije niso dosegli, se niso statistično značilno razlikovale ($p > 0,05$). **ZAKLJUČKI.** Perzistenca zdravljenja z ustekinumabom v prvi liniji je večja kot v višjih linijah zdravljenja z ustekinumabom ali zaviralci TNF- α v prvi liniji. Z ustekinumabom v prvi liniji dosegamo visoke stopnje klinične, biokemične in endoskopske remisije. Za dokončno potrditev naših ugotovitev bi bile potrebne nadaljnje (prospektivne) raziskave.

¹ Živa Šubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; subic.ziva@gmail.com

² Doc. dr. Gregor Novak, dr. med., 2 Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Žan Peter Černe¹, David Drobne²

Vloga endoskopskega ultrazvoka pri ugotavljanju holedoholitiaz pri akutnem pankreatitisu

The Role of Endoscopic Ultrasound in Diagnostics of Choledocholithiasis in Patients with Acute Pancreatitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: holedoholitiza, akutni pankreatitis, endoskopski ultrazvok, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

IZHODIŠČA. Žolčni kamni se pri akutnem biliarnem pankreatitisu (ABP) v večini primerov izločijo spontano. Smernice Ameriškega (American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) in Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) za endoskopsko obravnavo holedoholitiaz predlagajo izvedbo endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) pri bolnikih z visokim tveganjem in izvedbo endoskopskega ultrazvoka (EUZ) pri bolnikih s srednjim tveganjem za holedoholitiaz. Smernice se med seboj nekoliko razlikujejo (Tabela 1). Namen raziskave je bil ugotoviti, ali so ASGE in ESGE smernice zanesljive pri bolnikih z ABP in ali je EUZ nujen pri vseh bolnikih z ABP. **METODE.** V retrospektivno fazo so bili vključeni bolniki, ki so bili leta 2020 hospitalizirani na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pod diagnozo ABP, v prospektivno fazo so bili vključeni bolniki iz prve polovice leta 2023. Statistično analizo povezave holedoholitiaz pri bolnikih z ABP in kriterijev ASGE in ESGE smernic ter vrednosti laboratorijskih parametrov smo opravili s programom SPSS. Izračunali smo občutljivost in specifičnost posameznih ASGE in ESGE kriterijev za holedoholitiaz. **REZULTATI.** V retrospektivni fazi je imelo holedoholitiaz 29 od 87 (33 %) bolnikov. Zanesljivost posameznih kriterijev je prikazana v Tabeli 2. Vseh 10 od 10 (100 %) bolnikov v ESGE skupini z visokim tveganjem je imelo holedoholitiaz, v skupini s srednjim tveganjem 19 od 72 (26 %) bolnikov, v ESGE skupini z nizkim tveganjem 0 od 5 (0 %) ($p < 0,001$). V ASGE skupini z visokim tveganjem je bila holedoholitiaz potrjena pri 14 od 19 (74 %) bolnikov, vsi ostali so bili uvrščeni v skupino s srednjim tveganjem, 15 od 67 (22 %) je imelo holedoholitiaz ($p < 0,001$). Občutljivost in specifičnost posameznih skupin za tveganje sta prikazani v Tabeli 3. Analiza laboratorijskih izvidov ni pokazala klinično uporabnih razlik. V prospektivni fazi je imelo holedoholitiaz 10 od 40 (25 %) bolnikov. Specifičnost tako kriterijev za visoko kot srednje

¹ Žan Peter Černe, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zan.cerne@gmail.com

² Doc. dr. David Drobne, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

tveganje za holedoholitiazozo ESGE (96,7 % in 16,7 %) in ASGE (93,3 % in 10 %) smernic je bila podobna kot v retrospektivni fazi. ZAKLJUČKI. Nižjo zanesljivost ASGE smernic lahko pripišemo kriteriju za visoko tveganje, ki vključuje razširjen skupni žolčni vod in povišan bilirubin, saj sta lahko oba posledica spazma *papillae duodeni majoris* po prehodu žolčnega kamna, in enemu izmed kriterijev za srednje tveganje, analiza namreč ni pokazala pomembnih razlik med skupino mlajšo in starejšo od 55 let. Prisotnost kateregakoli izmed ESGE kriterijev za visoko tveganje verjetno opravičuje neposredno napotitev na ERCP brez EUZ, medtem ko bi kombinacija razširjenega skupnega žolčnega voda in patoloških vrednosti jetrnih testov lahko imela visoko negativno napovedno vrednost. Kljub temu je za opustitev EUZ v opisanih situacijah potrebno izvesti dodatne obširnejše raziskave.

Tabela 1. Razlike med algoritmoma smernic Ameriškega in Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo.

Algoritem smernic Ameriškega združenja za gastrointestinalno endoskopijo za oceno tveganja za holedoholitiazozo	
Visoko tveganje	<ul style="list-style-type: none"> • Kamen v skupnem žolčnem vodu viden na UZ/CT <i>ali</i> • Klinični holangitis <i>ali</i> • Celokupni bilirubin > 68,4 μmol/mL in razširjen skupni žolčni vod na UZ/CT
Srednje visoko tveganje	<ul style="list-style-type: none"> • Povišane vrednosti jetrnih testov * <i>ali</i> • Starost več kot 55 let <i>ali</i> • Razširjen skupni žolčni vod na UZ/CT
Nizko tveganje	<ul style="list-style-type: none"> • Bolnik nima nobenega izmed kriterijev
Algoritem smernic Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo za oceno tveganja za holedoholitiazozo	
Visoko tveganje	<ul style="list-style-type: none"> • Značilnosti holangitisa <i>ali</i> • Kamni v skupnem žolčnem vodu na UZ
Srednje visoko tveganje	<ul style="list-style-type: none"> • Povišane vrednosti jetrnih testov * <i>ali</i> • Razširjen skupni žolčni vod na UZ
Nizko tveganje	<ul style="list-style-type: none"> • Normalne vrednosti jetrnih testov in ozek skupni žolčni vod na UZ

* nobene izmed smernic ne navajajo mejnih vrednosti

Tabela 2. Zanesljivost posameznih kriterijev smernic Ameriškega in Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo.

	Kamen v skupnem žolčnem vodu		p-vrednost
	DA (N= 29)	NE (N=57)	
Kamen v skupnem žolčnem vodu na UZ trebuha	4	0	0.014
Klinična slika holangitisa/ značilnosti holangitisa	8	0	<0.001
Razširjen skupni žolčni vod na UZ trebuha in povišan celokupni bilirubin > 68,4 μmol/mL	8	5	0.060
Povišane vrednosti jetrnih testov	29	52	0.294
Starost nad 55 let	22	33	0.101
Razširjen skupni žolčni vod na UZ trebuha	16	11	0.002

Tabela 3. Občutljivost in specifičnost posameznih skupin za tveganje za holecistolitijazo ASGE in ESGE smernic. ASGE – American Society for Gastrointestinal Endoscopy; ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy

	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
ASGE visoko tveganje	48,3	91,2
ASGE srednje tveganje	100	0
ESGE visoko tveganje	34,5	100
ESGE srednje tveganje	100	8,8

Maruša Jerše¹, Eva Kočar², Cene Skubic³, Miha Moškon⁴, Julija Šmon⁵,
Leja Dolenc Grošelj⁶, Damjana Rozman⁷

Primerjava biokemijskih in kliničnih označevalcev za opredelitev motenj cirkadianega ritma pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju

*Comparison of Biochemical and Clinical Markers to Identify Circadian
Rhythm Disturbances in Patients with Obstructive Sleep Apnoea*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obstruktivna spalna apneja, motnje cirkadianega ritma, izražanje genov, cirkadiani biomarkerji, poligrafija, Cosinor analiza, ritmi kortizola in melatonin

IZHODIŠČA. Obstruktivna spalna apneja (OSA) je pogosta bolezen, ki zaradi motnje dihanja v spanju in porušene arhitekture spanja pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov. Incidenca OSA narašča, zato bi enostavnejše metode za ocenjevanje stopnje ogroženosti pomenile velik doprinos pri obravnavi teh bolnikov. METODE. Izvedli smo retrospektivno bazično raziskavo, v kateri smo na že zbranih vzorcih krvi preverili izražanje cirkadianih biooznačevalcev. Vzorci periferne venske krvi so bili predhodno odvzeti v štirih časovnih točkah (ob 13:00, 19:00, 01:00 in 07:00 uri) 25 osebam, ki so bile hospitalizirane en dan. Hkrati je bila med 22:00 in 06:00 opravljena poligrafija. V naši raziskavi smo iz levkocitno-trombocitne plasti izolirali RNA in preko kvantitativne verižne reakcije z reverzno transkriptazo s polimerazo (angl. *reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction*, RT-qPCR) izmerili izražanje osrednjih cirkadianih genov (*PER1* (angl. *period circadian regulator 1*), *PER2* (angl. *period circadian regulator 2*), *PER3* (angl. *period circadian regulator 3*), *CRY1* (angl. *cryptochrome circadian regulator 1*), *CRY2* (angl. *cryptochrome circadian regulator 2*), *BMAL1* (angl. *basic helix-loop-helix aryl hydrocarbon receptor nuclear*

¹ Maruša Jerše, dr. med., Center za funkcionalno genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marusa.jerse@gmail.com

² Eva Kočar, mag. mol. funk. biol., Center za funkcionalno genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Dr. Cene Skubic, mag. mol. funk. biol., Center za funkcionalno genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Miha Moškon, dipl. inž. rač. in inf., Fakulteta za računalništvo in informatiko, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

⁵ Julija Šmon, dr. med., Center za funkcionalno genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Inštitut za klinično nefrofiziologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁶ Prof. dr. Leja Dolenc Grošelj, dr. med., Inštitut za klinično nefrofiziologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁷ Prof. dr. Damjana Rozman, univ. dipl. kem., Center za funkcionalno genomiko in biočipe, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, Univerza v Ljubljani, 1000 Ljubljana

translocator like 1), *CLOCK* (angl. *clock circadian regulator*)). Obenem smo iz alikvota plazme istih preiskovancev izolirali cirkadiana hormona melatonin in kortizol ter pomerili njuno koncentracijo. Pri izmerjenih podatkih smo preverili normalnost porazdelitve in za vsako meritev uporabili primerni statistični test. Ritmičnost je bila preverjena s Cosinor analizo, za statistično značilno smo upoštevali p-vrednost manjšo od 0,05. REZULTATI. Na podlagi poligrafije je bilo 20 oseb uvrščenih v skupino OSA, 10 oseb je imelo blago, 3 zmerno in 7 hudo OSA, 5 oseb pa je bilo uvrščenih v kontrolno skupino. Povprečna koncentracija iz levkocitno-trombocitne plasti izolirane RNA je bila 1320,6 ng/ μ L. Prve ugotovitve izražanja cirkadianih genov so pri bolnikih z OSA v primerjavi s kontrolami pokazale znižano izražanje gena *CRY2* ob 19:00 ($p = 0,015$) in zvišano izražanje gena *BMAL1* ob 01:00 ($p = 0,049$). Po nadzoru stopnje napačnega odkritja ugotovitve za *BMAL1* niso ohranile svoje statistične pomembnosti ($q = 0,196$), medtem ko je bila pri *CRY2* statistična vrednost mejna ($q = 0,061$). Grafi Cosinor analize so nakazali zamik v fazi izražanja genov *PER1* in *CRY2*. Cosinor analiza je v skupini bolnikov z OSA potrdila ritmičnost izražanja melatonina ($p < 0,001$) in kortizola ($p < 0,001$). Pri treh preiskovancih smo namesto fiziološkega večernega vrha opazili vrh melatonina ob 07:00 zjutraj. Zvišane večerne ravni kortizola so bile ugotovljene pri 45 % bolnikov in 20 % kontrolnih oseb. ZAKLJUČKI. Naša raziskava je potrdila primernost levkocitno-trombocitne plasti za izolacijo RNA. Hkrati je nakazala od stopnje OSA odvisne spremembe izražanja cirkadianih genov in spremembe v ritmičnosti izražanja cirkadianih hormonov pri bolnikih z OSA.

Ana Trebše¹, Ula Arkar², Jernej Kovač³, Mihael Rogač⁴, Anja Troha Gergeli⁵, Robert Šket⁶, Tina Bregant⁷, David Neubauer⁸, Borut Peterlin⁹, Damjan Osredkar¹⁰

Odkrivanje morebitnih genetskih vzrokov pri otrocih s cerebralno paralizo

Discovering Potential Genetic Causes in Children with Cerebral Palsy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cerebralna paraliza, genetska etiologija, sekvenciranje naslednje generacije, SPAST, CTNNB1

IZHODIŠČA. Cerebralna paraliza (CP) označuje trajne motnje gibanja ali drža, ki so posledica nenapredujoče okvare v razvijajočih se možganih. Veljalo je, da so vzrok za CP izključno dejavniki okolja, nedavne raziskave pa odkrivajo, da je za vse večji delež bolezni odgovorna tudi genetika. Namen te raziskave je, da v kohorti otrok s CP, brez predhodne genetske diagnoze, odkrijemo posameznike z genetsko različico, ki je najverjetneje vzrok za njihovo stanje. S tem smo želeli opredeliti klinično uporabnost presejanja vseh otrok s CP z genetskim panelom. **METODE.** V klinično presečno kohortno raziskavo smo povabili vse otroke, zabeležene v Slovenskem nacionalnem registru za cerebralno paralizo, rojene po letu 2003 in brez predhodno opredeljene genetske diagnoze. Pri vsakem smo s pomočjo sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) analizirali 110 genov. Za 11 različic smo opravili potrditveno segregacijo otrok in njihovih staršev s Sangerjevo metodo. Najdene genetske različice smo opredelili s pomočjo smernic, ki sta jih pripravila Ameriški kolegij za medicinsko genetiko in genomiko in Združenje za molekularno patologijo (angl. *the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology guidelines*, ACMG-AMP). **REZULTATI.** Končna kohorta je vsebovala 136 otrok, 68 jih je bilo moškega spola. Med vsemi otroci jih je 116 imelo

¹ Ana Trebše, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; trebse.ana@gmail.com

² Ula Arkar, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jernej Kovač, univ. dipl. biokem., Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

⁴ Mihael Rogač, dr. med., Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁵ Anja Troha Gergeli, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

⁶ Asist. dr. Robert Šket, Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

⁷ Dr. Tina Bregant, dr. med., Center za izobraževanje, rehabilitacijo in usposabljanje Kamnik, Novi trg 43a, 1241 Kamnik

⁸ Prof. dr. David Neubauer, dr. med., Center za razvojno nevroznanost, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

⁹ Prof. dr. Borut Peterlin, dr. med., svetnik, Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

¹⁰ Izr. prof. dr. Damjan Osredkar, dr. med., Center za razvojno nevroznanost, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

spastično CP, 17 diskinetično CP in 3 ataksično CP. Glede na klasifikacijo GMFCS (angl. *gross motor function classification system*) se je 49 otrok uvrstilo v stopnjo I, 26 v stopnjo II, 11 v stopnjo III, 30 v stopnjo IV in 20 v stopnjo V. Patogene različice, verjetno patogene različice ali *de novo* različico neznanega pomena (angl. *variant of uncertain significance*) smo našli pri devetih otrocih v genih *ATL1* (angl. *atlastin GTPase 1*), *CTNNB1* (angl. *catenin beta 1*), *DYRK1* (angl. *dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1*), *KMT2A* (angl. *lysine methyltransferase 2A*), *PROC* (angl. *protein C*), *SPAST* (angl. *spastin*), *ZC4H2* (angl. *zinc finger C4H2-type containing*), in *ZSWIM* (angl. *zinc finger SWI2/SNF2 and MuDR containing*) – izmed teh sta dva imela normalen izvid MR glave, šest pa jih je imelo prisotne alarmne znake za genetsko etiologijo. ZAKLJUČKI. To je prva raziskava, ki je ponudila genetsko testiranje vsem otrokom s CP v Sloveniji. Pri 7 % otrok smo ugotovili genetske različice, ki so najverjetneje vzrok za klinično sliko CP, tudi pri otrocih brez sumljivih dejavnikov tveganja za genetsko etiologijo. V kohorti smo zaznali genetsko različico, za katero je v razvoju tarčno zdravljenje. Pokazali smo uporabnost neselektivnega genetskega presejanja otrok, ki ga priporočamo vsem otrokom z diagnozo CP.

Danilo Češljarac¹, Matija Rijavec², Mitja Košnik³

Test aktivacije bazofilcev pri pacientih s pozitivnim kožnim testom na amoksicilin in amoksiklav

Basophil Activation Test in Patients with a Positive Skin Test for Amoxicillin and Amoxiclav

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: antibiotiki, preobčutljivost, diagnostika

IZHODIŠČA. Anamnestični podatki o preobčutljivosti za protimikrobna zdravila so prisotni pri deset odstotkih prebivalcev, med njimi prevladujejo betalaktamski antibiotiki, najpogostejši je amoksicilin. Zanimala nas je občutljivost testa aktivacije bazofilcev (angl. *basophil activation test*, BAT) v primerjavi s kožnim testom za ugotovitev senzibilizacije z amoksicilinom pri bolnikih z anamnezo anafilaksije ali akutne urtikarije. **METODE.** V retrospektivno raziskavo smo vključili 49 pacientov, ki so imeli anamnezo generalizirane urtikarije ali anafilaksije v šestih urah po zaužitju prve tablete amoksicilina ali amoksiklava ter so imeli pozitiven kožni vbodni ali intradermalni test z enim od teh antibiotikov. BAT je *in vitro* provokacija bazofilnih nevtrofilcev (bazofilcev) iz venske krvi. Z antigenom aktivirani bazofilci na površini izrazijo molekulo CD63 (angl. *cluster of differentiation 63*). Aktivirane bazofilce zaznamo s pretočno citometrijo. Kot pozitiven rezultat smo vzeli razmerje (stimulacijski indeks, SI), večje od dva, med deležem aktiviranih bazofilcev po spodbujanju z amoksicilinom ali amoksiklavom in deležem aktiviranih bazofilcev brez spodbujanja. Primerjali smo rezultate BAT z anamnezo in rezultati kožnih testov (KT). V statistični analizi so uporabljeni χ^2 test in Fisherjev eksaktni test. **REZULTATI.** 17 preiskovancev je imelo anamnezo generalizirane urtikarije, 32 pa anamnezo anafilaksije. Pri kožnem vbodnem testu (KVT) je bilo pozitivnih 16 preiskovancev, ostalih 33 je bilo pozitivnih pri intradermalnem testu (IDT). BAT je bil pozitiven pri 19 preiskovancih, od teh jih je 8 imelo pozitiven KVT in 11 pozitiven IDT ($p = 0,261$). Pozitiven BAT je imelo 5 preiskovancev z anamnezo generalizirane urtikarije in 14 preiskovancev z anamnezo anafilaksije ($p = 0,327$). Pri vseh 19 preiskovancih, ki so imeli pozitiven BAT, je bil le-ta narejen znotraj 12 mesecev po preobčutljivostni reakciji. Pri 7 pacientih, ki so imeli BAT narejen več kot 12 mesecev po reakciji, je bil BAT negativen ($p = 0,0338$). 12 preiskovancev je bilo pozitivnih tudi na KT za penicilin V ali penicilin G. Na oralnem provokacijskem testu (OPT) s penicilinom V sta bila pozitivna 2 preiskovanca, ki sta bila pozitivna tudi

¹ Danilo Češljarac, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; danilo.ces2000@gmail.com

² Doc. dr. Matija Rijavec, univ. dipl. mikrobiol., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³ Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med., Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

pri BAT z amoksisicilinom, 6 preiskovancev z negativnim OPT pa je bilo negativnih tudi pri BAT z amoksisicilinom. Pozitivnih pri BAT s penicilinom V ali G je bilo 9 preiskovancev, 7 od teh je bilo pozitivnih tudi pri BAT z amoksisicilinom. Le 1 preiskovanec je imel pozitiven KT s cefalosporinom (cefuroksimom). Noben od 39 testiranih ni imel pozitivnega OPT s cefalosporinom. 1 od 21 testiranih je imel pozitiven BAT s cefazolinom (pozitiven tudi BAT in KT z amoksisicilinom). **ZAKLJUČKI.** Pri bolnikih z dramatično anamnezo anafilaksije ali akutne urtikarije po tableti amoksicilina ali amoksiklava in pozitivnimi kožnimi testi s tema antibiotikoma je bila občutljivost BAT 39 %. V skupini preiskovancev, ki so imeli BAT narejen znotraj 6 mesecev po reakciji, je bila občutljivost 54 %, znotraj 12 mesecev pa 45 %. BAT bi bil lahko koristen pri začetni obravnavi bolnikov z anamnezo burne takojšnje preobčutljivostne reakcije, če diagnostiko naredimo v nekaj mesecih po reakciji. Zaradi majhne občutljivosti je potrebno pri bolnikih z negativnim BAT diagnostiko nadaljevati s kožnimi testi. Omejitev BAT je njegova zapletena tehnična izvedba, zato je dostopen zgolj v nekaj imunoloških laboratorijih.

Klemen Štupar¹, Rok Blaž², Jurij Janež³

Analiza rezultatov zdravljenja bolnikov z akutnim divertikulitisom debelega črevesa na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

Treatment Analysis of Patients with Acute Colonic Diverticulitis in Abdominal Surgery Department at the University Medical Centre Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: divertikulitis, debelo črevo, zdravljenje

IZHODIŠČA. Divertikulitis debelega črevesa spada med pogostejša urgentna stanja v abdominalni kirurgiji. Gre za vnetje herniacij sluznice in podsluznice skozi mišični plašč debelega črevesa. Zdravljenje divertikulitisa je odvisno od resnosti bolezni. Namen raziskave je pridobiti natančne podatke o številu bolnikov, preiskavah, vrsti zdravljenja in trajanju hospitalizacije. To nam bo v pomoč pri izboljšanju strategije zdravljenja omenjenih bolnikov v prihodnje ter morebitni pripravi klinične poti za zdravljenje teh bolnikov v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. **METODE.** Raziskava je retrospektivna. V analizo smo vključili vse bolnike z akutnim divertikulitisom debelega črevesa, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana v obdobju med 1. 1. 2018 in 31. 12. 2022. Analizirali smo demografske podatke (starost, spol, pridružene bolezni in predhodne operacije), simptome ob sprejetju v bolnišnico (bolečina v predelu trebuha, vročina, bruhanje, zaprtje in diareja), laboratorijske preiskave (število levkocitov in C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP)), slikovno diagnostične preiskave (UZ in CT), lokacijo divertikulitisa, stopnjo divertikulitisa (Hinchey klasifikacija), način zdravljenja (konzervativno z antibiotikom, perkutana drenaža in operativni poseg), vrsto in trajanje antibiotične terapije ter trajanje hospitalizacije bolnika. **REZULTATI.** V obravnavanem obdobju petih let je bilo na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana hospitaliziranih 470 bolnikov z diagnozo akutnega divertikulitisa debelega črevesa. Od tega je bilo 200 moških in 270 žensk. Pri 10 hospitaliziranih bolnikih je bil ugotovljen stadij divertikulitisa Hinchey 0, pri 217 Hinchey 1a, pri 144 Hinchey 1b, pri 38

¹ Klemen Štupar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; klemen.stupar@gmail.com

² Rok Blaž, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jurij Janež, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Hinchey 2, pri 41 Hinchey 3 in pri 10 Hinchey 4. Konzervativno z antibiotikom je bilo zdravljenih 74 % vseh bolnikov, pri 4 % je bila izvedena perkutana drenaža abscesa, pri preostalih 22 % je bil opravljen operativni poseg. **ZAKLJUČKI.** Ugotavljamo, da so se bolniki z manj resno obliko divertikulitisa (Hinchey 0, 1a, 1b) v večini primerov zdravili konzervativno z antibiotikom. Bolniki z bolj resno obliko divertikulitisa (Hinchey 2, 3, 4) so potrebovali operativni poseg.

Eva Veršič¹, Martina Drevenšek², Andreja Eberlinc³, Jakob Sajovic⁴,
Anina Lesjak Setnikar⁵, Alja Plut⁶, Jasmina Primožič⁷

Rast zgornje čeljustnice in analiza Huddart-Bodenham indeksa v obdobju mlečnega zobovja pri otrocih z enostransko heilognatopalatoshizo

Growth of the Upper Jaw and Analysis of the Huddart-Bodenham Index During the Period of Deciduous Dentition in Children with Unilateral Cleft Lip and Palate

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rast, maksila, shiza, okluzija

IZHODIŠČE. Namen raziskave je bil ovrednotiti spremembe dimenzij zgornje čeljustnice pri preiskovancih s popolno enostransko heilognatopalatoshizo (angl. *unilateral cleft lip and palate*, UCLP) v obdobju od rojstva do petega leta starosti ter primerjati dimenzije zgornjega zobnega loka ter okluzijo med petletniki z UCLP in kontrolno skupino preiskovancev. **METODE.** Raziskava je vključevala 18 otrok z UCLP in kontrolno skupino 30 otrok brez shize s pravilno okluzijo. Odtise zgornje čeljustnice smo pridobili ob rojstvu, pri šestih mesecih in pri dveh in pol letih starosti. Pri petih letih smo digitalno odčitali zobna loka in določili griz. Izmerili smo transversalne in sagitalne razdalje. Za napoved rasti zgornje čeljustnice pri petletnikih smo na modelih pridobljenih ob rojstvu izmerili širine shize. Griz smo ovrednotili s Huddart-Bodenham indeksom (HBI). **REZULTATI.** Razdalja med prednjima segmentoma shize (L-G) je bila pri šestih mesecih značilno manjša kot ob rojstvu ($p < 0.00001$). Vse dimenzije zgornje čeljustnice, razen C-C', se značilno povečujejo s časom ($p < 0.001$), pri čemer so največje spremembe opazne med šestimi meseci in dvema in pol letoma starosti. Pri petletnikih s shizo so se dimenzije zgornje čeljusti značilno razlikovale od kontrolne skupine v transversalnih razdaljah III-III vršek ($p = 0.00487$), IV-IV centralno ($p = 0.00492$), V-V centralno ($p = 0.00045$) ter v celotni dolžini loka ($p = 0.00001$).

¹ Eva Veršič, štud. dent. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana;

² Prof. dr. Martina Drevenšek, dr. dent. med., Center za zobno in čeljustno ortopedijo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

³ Mag. Andreja Eberlinc, dr. med., dr. dent. med., Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Jakob Sajovic, mag. psih., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁵ Anina Lesjak Setnikar, dr. dent. med., Center za zobno in čeljustno ortopedijo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

⁶ Dr. Alja Plut, dr. dent. med., Center za zobno in čeljustno ortopedijo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

⁷ Prof. dr. Jasmina Primožič, dr. dent. med., Center za zobno in čeljustno ortopedijo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

Skupina s shizo je imela značilno nižje vrednosti HBI kot kontrolna skupina za celotne ($p < 0.00001$), sprednje ($p = 0.0004$) in zadajšnje vrednosti ($p = 0.00001$). ZAKLJUČKI. Dimenzije zgornjega loka se povečujejo s časom, pri čemer so največje spremembe opazne med šestimi meseci in dvema in pol letoma starosti. Na okluzijo pri petletnikih z UCLP pomembno vplivajo povečani nagibi mlečnih podočnikov in kočnikov.

Benjamin Jezernik¹, Ingrid Tušar², Matic Cesar³, Matjaž Šinkovec⁴

Vpliv električnega spodbujanja avrikularne veje vagusa na breme atrijskih aritmij pri bolnikih s paroksizmalno atrijsko fibrilacijo

The Impact of Electrical Stimulation of the Vagus Nerve Auricular Branch on the Burden of Atrial Arrhythmias in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: taVNS, paroksizmalna atrijska fibrilacija

IZHODIŠČA. Atrijska fibrilacija (AF) je najpogosteje diagnosticirana aritmija v klinični praksi. Povezana je s slabšo kvaliteto življenja, srčnim popuščanjem, povečanim tveganjem za možgansko kap in kognitivni upad. Eden od patofizioloških mehanizmov njenega nastanka je motnja v delovanju intrinzičnega avtonomnega živčnega sistema srca. Nevromodulacija zato predstavlja obetavno metodo zdravljenja bolnikov z AF. Nekatere raziskave so pokazale, da lahko s transkutano stimulacijo avrikularne veje vagusa (angl. *transcutaneous auricular vagus nerve stimulation*, taVNS), dosežemo manjšo izzivnost in krajše trajanje epizod AF. Želeli smo ugotoviti, kakšen je učinek taVNS na breme AF in frekvenco atrijskih ekstrasistol (angl. *atrial extrasystoles*, AES). Predpostavili smo, da bomo s taVNS, z jakostjo pod pragom zaznavanja, pri preiskovancih s paroksizmalno AF (PAF) značilno zmanjšali breme AF, kot tudi število AES. **METODE.** V prospektivno, enojno slepo, randomizirano raziskavo smo vključili 28 bolnikov z diagnozo PAF, od katerih smo v analizo vključili 15 preiskovancev znotraj tretirane in 7 znotraj kontrolne skupine. Vsem smo posneli začetni šest-dnevni trikanalni EKG. Nato so preiskovanci začeli s taVNS prek tragus, ki so jo pod določenimi parametri izvajali 28 dni, 60 minut dnevno. V zadnjih šestih dneh stimulacije smo vsem ponovili snemanje EKG. Analizo posnetkov smo izvedli za spremenljivke: posamezne AES, kompleksne AES (pari, trojčki AES in neobstoja atrijska tahikardija) in AF. **REZULTAT.** Skupini se glede na osnovne značilnosti preiskovancev nista značilno razlikovali. Po enem mesecu taVNS smo v končnih posnetkih EKG tretirane skupine ugotovili trend k večjemu zmanjšanju posameznih AES, kot pri preiskovancih v kontrolni skupini (količnik končno/začetno število AES: tretirana skupina – $0,63 \times 0,44^{\pm 1}$ (geometrijsko povprečje \times geometrijski standardni odklon $^{\pm 1}$); kontrole – $0,95 \times 0,25^{\pm 1}$; ni statistično značilne razlike). Zmanjšanje števila kompleksnih AES pa je bilo značilno manjše v obeh skupinah ($0,47 \times 0,53^{\pm 1}$; $p = 0,030$ in $0,63 \times 0,19^{\pm 1}$; $p = 0,032$). V tretirani skupini

¹ Benjamin Jezernik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; benjamin.jezernik@gmail.com

² Ingrid Tušar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Matic Cesar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Dr. Matjaž Šinkovec, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

se je breme AF zmanjšalo za povprečno 15 % (ni statistično značilne razlike). Ugotovili smo še pozitivno linearno korelacijo med zmanjšanjem bremena AF in zmanjšanjem števila posameznih AES pod vplivom taVNS ($r = 0,863$; $p = 0,006$). ZAKLJUČKI. Z enomesečno uporabo taVNS, na majhnem vzorcu bolnikov s PAF, nismo uspeli dokazati statistično značilnega učinka na pojav atrijskih aritmij. Opazili pa smo trende k znižanju bremena AES in AF, zato so utemeljene nadaljnje raziskave na večjem številu preiskovancev in v daljših obdobjih izvajanja taVNS.

Luka Fijavž¹, Tom Kobe², Domen Kanduti³, Aleš Fidler⁴, Rok Gašperšič⁵

Testiranje natančnosti računalniško vodene vstavitve zobnega vsadka z uporabo retencijskega kirurškega vodila na fantomskem modelu

Retentive Surgical Guide Accuracy Testing in Static Computer-Guided Implant Surgery: A Mannequin-Based in Vitro Study

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vodena implantologija, kirurgija, natančnost, stabilnost, retencija, fantom, digitalno zobozdravstvo

IZHODIŠČA. Nestabilnost kirurških vodil je možen vzrok za odklon med načrtovanim in izvedenim položajem zobnega vsadka, zato smo v *in vitro* poskusu testirali in uvedli novo retencijsko kirurško vodilo (RKV), ki je retinirano v podvisnih področjih zobnih kron. RKV omogoča tesno naleganje na površino zob in izboljša sposobnost, da se upira ekscentričnim silam, zaradi tesnejšega prileganja zobnim površinam pa lahko poslabša vstavljenost in zato povzroči nove napake. **METODE.** V raziskavi smo uporabili modele 12 pacientov z enim manjkajočim zobom. Za vsak primer smo oblikovali tri kirurška vodila, ki so bila zasnovana v programu Blue Sky Plan® 4.8 in 3D-tiskana s tiskalnikom Form2 (Dental SG resin, Formlabs): klasično kirurško vodilo (KKV) s privzetimi nastavitvami, RKV z dodanim 0.1 mm podvisom in spremenjenimi parametri tiskanja (zmanjšana razdalja med zobno površino in vodilom na 0.07 mm in debelino 2.3 mm ter retencijska ročica v marginalnem področju) in fiksno kirurško vodilo (FKV), ki je bilo natisnjeno spojeno z modelom. V fantomu smo kirurško vodilo namestili na natisnjene modele, ki so imeli vstavljene kostne bloke pripravljene za implantacijo. Z uporabo vseh treh vodil so trije različno izkušeni terapevti vstavili na ista mesta 10 mm Straumannove vsadke tipa BL, širine 4.1 mm. Z laboratorijskim skeniranjem smo po vstavitvi vsadkov zajeli njihov položaj s pomočjo skeniranih teles. S programskim orodjem (GOM Inspect 2018, GOM GmbH) smo izmerili odklon med načrtovanim in izvedenim položajem vsadka na nivoju apeksa, vratu ter

¹ Luka Fijavž, štud. dent. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; luka.fijavz7@gmail.com

² Tom Kobe, dr. dent. med., Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

³ Asist. Domen Kanduti, dr. dent. med., Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

⁴ Prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med., Katedra za zobne bolezni in normalno morfolologijo zobnega organa, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za zobne bolezni in normalno morfolologijo zobnega organa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

⁵ Izr. prof. dr. Rok Gašperšič, dr. dent. med., Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

kota vstavitve. Razlike smo statistično ovrednotili s testom Kruskal-Wallis in *post hoc* primerjavami med skupinami. REZULTATI. Odklon vratu in apeksa vsadka so si bili med seboj statistično značilno različni ($p < 0.05$), pri čemer je najmanjši in statistično značilen odmik ($p < 0.05$) v vseh treh parametrih doseglo FKV. Med KKV in RKV razlike niso dosegle nivoja statistične značilnosti, ki pa so jo med terapijami, pri čemer je terapija z najmanj leti kliničnih izkušenj, ki ima sicer največ izkušenj z vodeno implantologijo, naredil najmanjše odklone od predvidene lege. ZAKLJUČKI. RKV, ki je bilo narejeno s prilagojenimi privzetimi parametri brez dodatnih materialov, instrumentov ali postopkov, je primerljivo natančnosti KKV. Z uporabo nepremakljivega FKV smo dosegli najboljši položaj vsadka, kar kaže na pomembnost stabilnosti kirurškega vodila pri doseganju natančnosti položajev zobnih vsadkov. Ker je najmanjšo napako med načrtovanim in dejanskim položajem zobnega vsadka dosegel terapija z najmanj leti kliničnih izkušenj, a z največ izkušenj v vodeni implantologiji, zaključujemo, da so izkušnje z vodeno implantologijo za uporabo kirurških vodil različnih tipov bolj pomembne od kliničnih izkušenj pri vstavljanju vsadkov.

Anja Šerbec¹, Barbara Zupančič², Chiedozie Kenneth Ugwoke³, Mohamed Elwy Abdelhamed Abdelmonaem⁴, Armin Alibegović⁵, Erika Cvetko⁶, Jože Grdadolnik⁷, Nejc Umek⁸

Uporaba infrardeče spektroskopije s Fourierjevo transformacijo pri oceni strukturnih sprememb v skeletnih mišicah pri sladkorni bolezni tipa 2

Application of Fourier-Transform Infrared Spectroscopy in Assessment of Structural Changes in Skeletal Muscles in Type 2 Diabetes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: skeletna mišica, debelost, inzulinska rezistenca, FTIR spektroskopija, glikogen, znotrajcelični lipidi, kolagen

IZHODIŠČA. Presnovne motnje, povezane z debelostjo, so eden glavnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Spremembe v makromolekularni sestavi skeletnih mišic so pomembno povezane z mehanizmi nastanka inzulinske rezistence zaradi debelosti. Ena izmed metod, ki bi lahko omogočile hitro in občutljivo analizo tkiv, je infrardeča spektroskopija s Fourierjevo transformacijo (angl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*, FTIR). V raziskavi smo želeli oceniti FTIR spektroskopijo kot metodo za zaznavanje sprememb v makromolekularni sestavi skeletnih mišic pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in čezmerno telesno maso. Rezultate smo primerjali z rezultati, pridobljenimi s histokemično analizo. Analizirali smo makromolekularno sestavo petih mišic z različno funkcijo: trebušne prepone, zunanjih medrebrnih mišic ter mišic *vastus lateralis*, *splenius capitis* in *levator scapule*. **METODE.** Med standardnim obdukcijskim postopkom smo odvzeli vzorce mišic 16 moškim, ki so imeli najmanj deset let potrjeno sladkorno bolezen tipa 2 in čezmerno telesno maso, ter 16 moškim brez sladkorne bolezni s primerno ali blago čezmerno telesno maso. Zaporedne rezine smo histokemijsko obarvali z reakcijo s PAS (angl. *periodic acid Schiff*, PAS), barvilom Sudan black B in metodo Sirius Red za prikaz

¹ Anja Šerbec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; aanjaserbec@gmail.com

² Dr. Barbara Zupančič, Kemijski inštitut, Hajdrihova ulica 19, 1000 Ljubljana

³ Asist. Chiedozie Kenneth Ugwoke, dr. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Mohamed Elwy Abdelhamed Abdelmonaem, Kemijski inštitut, Hajdrihova ulica 19, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Armin Alibegović, dr. med., Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁶ Prof. dr. Erika Cvetko, dr. dent. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁷ Prof. dr. Jože Grdadolnik, Kemijski inštitut, Hajdrihova ulica 19, 1000 Ljubljana

⁸ Doc. dr. Nejc Umek, dr. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

glikogena, lipidov ter kolagenov. Spektroskopske meritve smo izvedli v načinu oslABLJENE skupne refleksije (angl. *attenuated total reflectance*, ATR). Na izmerjenih spektrih smo naredili večstopenjski razcep na spektralne komponente. Razlike med vsebnostjo maščob, glikogena, kolagena in med utežmi FTIR v različnih mišicah med osebami s sladkorno boleznijo in tistimi brez nje smo primerjali z dvofaktorsko analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA). REZULTATI. Histokemijska analiza je pokazala večjo vsebnost lipidov v skeletnih mišicah oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 v primerjavi z osebami brez sladkorne bolezni ($p = 0,044$, dvosmerna ANOVA). V vsebnosti glikogena in kolagena ni bilo statistično značilnih razlik med preučevanima skupinama. Histokemijska analiza je pokazala tudi, da se vsebnost lipidov, glikogena in kolagena med mišicami z različno funkcijo razlikuje. Analiza mišic s FTIR ni pokazala statistično značilnih razlik v makromolekularni sestavi mišic med moškimi s sladkorno boleznijo tipa 2 in moškimi brez sladkorne bolezni, pokazala pa je razlike med mišicami z različno funkcijo. ZAKLJUČKI. Rezultati FTIR analize niso razkrili vseh sprememb, zaznanih z histokemijskimi metodami. Vendar pa bi nova metoda lahko prinesla dodaten vpogled v spremembe v skeletnih mišicah. Kljub temu, da analiza FTIR analiza ne more nadomestiti histokemijskih metod, se zdi, da bi FTIR lahko služil kot dodatno orodje. Čeprav se naša raziskava ni posebej osredotočila na to, FTIR npr. omogoča zaznavanje stopnje fosforilacije specifičnih aminokislin, vsebnost laktata, itd.

Lucija L. Laubry¹, Urša Kržišnik², Nejc Umek³, Erika Cvetko⁴, Simon Horvat⁵

Vpliv debelosti na biokemijske in strukturne lastnosti skeletnih mišičnih vlaken

The Effect of Obesity on Biochemical and Structural Properties of Skeletal Muscle Fibers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: debelost, genetika, prehrana, mišičnina, glikoliza, oksidacija

IZHODIŠČA. Debelost je večfaktorska bolezen, ki je rezultat interakcije genetskih in okoljskih dejavnikov, vključujoč prehrano. Znano je, da povzroča spremembe v skeletnih mišicah, manj pa je jasno, kako nanje vpliva genetska nagnjenost k debelosti in prehrana z visoko vsebnostjo maščob. Prav tako ni znano, ali obstajajo strukturne in biokemijske razlike istovrstnih mišičnih vlaken v presnovno različno dejavnih delih iste mišice. METODE. Odvzeli smo vzorce mišice *tibialis anterior* 16 genetsko debelim in 16 genetsko vitkim mišim. Osem miši iz vsake skupine smo hranili s krmo z visoko vsebnostjo maščob, preostalih osem miši iz vsake skupine pa s krmo z nizko vsebnostjo maščob. Na zaporednih prečnih rezinah smo z analizo imunohistokemijsko označenih izooblik težkih verig miozina pridobili informacije o deležu različnih tipov mišičnih vlaken in njihovem premeru. Preostale prečne rezine smo histokemijsko označili za prikaz znotrajceličnih maščob, glikogena ter aktivnosti encimov sukcinat dehidrogenaza in fosfofruktokinaza, s katerima smo ocenili oksidativno in glikolitično kapaciteto. Z mikroskopom smo zajeli slike globokih, bolj oksidativnih in povrhnjih, bolj glikolitičnih mest heterogene mišice *tibialis anterior* na vseh različno označenih zaporednih prečnih rezinah mišice. Z računalniško analizo slik smo pridobili podatke o znotrajcelični vsebnosti lipidov in glikogena ter encimske aktivnosti. REZULTATI. Ugotovili smo, da genetska debelost povzroči pretvorbo mišičnih vlaken proti bolj glikolitičnim tipom tako v povrhnjem kot globokem delu mišice ($p < 0,05$). Krma z visoko vsebnostjo maščob povzroči pretvorbo proti bolj glikolitičnim mišičnim vlaknom le pri genetsko debelih miših ($p = 0,0235$). Pri genetsko debelih miših so imela mišična vlakna nižjo oksidativno kapaciteto ($p = 0,007$), višjo glikolitično kapaciteto ($p = 0,018$) in večjo vsebnost znotrajceličnih maščob ($p < 0,05$) v primerjavi z genetsko vitkimi mišmi. Pri vitkih miših, hranjenih s krmo z visoko vsebnostjo maščob, je bila glikolitična kapaciteta vlaken izrazito nižja ($p < 0,05$). Njihova vlakna so vsebovala najmanjšo količino glikogena ($p < 0,05$) in znotrajceličnih maščob ($p < 0,05$). Vlakna v globokem delu

¹ Lucija L. Laubry, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Urša Kržišnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Nejc Umek, dr. med., Inštitut za anatomijo Medicinske fakultete, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Erika Cvetko, dr. dent. med., Inštitut za anatomijo Medicinske fakultete, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

⁵ Prof. dr. Simon Horvat, dr. med., Katedra za genetiko, animalno biotehnologijo in imunologijo, Oddelek za zootehniko, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Groblje 3, 1230 Domžale

imajo primerjaje s povrhnjim delom višjo oksidativno in nižjo glikolitično kapaciteto, večjo vsebnost glikogena v vlaknih in večjo vsebnost znotrajceličnih lipidov ($p < 0,05$). ZAKLJUČKI. Raziskava je potrdila, da genetska nagnjenost k debelosti vpliva na vse preiskovane strukturne in biokemijske lastnosti mišice *tibialis anterior*. Nasprotno je prehrana z visoko vsebnostjo maščob imela vpliv le na posamezne preučevane lastnosti pri genetsko debelih ali vitkih miših. Mišična vlakna iz različnih področij mišice so se razlikovala v večini preučevanih lastnosti. Rezultati kažejo na kompleksno interakcijo med genetsko nagnjenostjo, prehrano in lastnostmi mišičnih vlaken.

Leja Kupljen^{1*}, Karin Kovač^{1*}, Andrej Cokan^{1,2}, Darja Arko^{1,2}

Vpliv pretočne citometrije na preživetje bolnic po kirurškem zdravljenju mejno malignega tumorja jajčnikov

The Impact of Flow Cytometry on The Survival of Patients after Surgical Treatment of Borderline Ovarian Tumors

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pretočna citometrija, mejno maligni rak jajčnika, preživetje, citoreduktivna operacija

IZHODIŠČA. Mejno maligni rak jajčnika je vrsta novotvorb jajčnikov, katerih vedenje je podobno tako benignim cistadenomom kot invazivnim karcinomom. Temelj zdravljenja predstavlja citoreduktivna operacija, ki zajema popolno histerektomijo z obojestransko adneksektomijo, omentektomijo, resekcijo makroskopsko sumljivih lezij, peritonealno izpiranje, občasno tudi apendektomijo. Cilj raziskovalne naloge je oceniti vpliv izvida pretočne citometrije na petletno preživetje bolnic. **METODE.** Izvedli smo retrospektivno raziskavo, v katero smo vključili bolnice z mejno malignim tumorjem jajčnika, zdravljene med leti 2007 in 2017, pridobljene vzorce pa smo glede na izvid pretočne citometrije razdelili v skupini diploidnih in aneuploidnih vzorcev ter jih primerjali. Skupno smo vključili 73 bolnic, od tega 67 (91,8 %) diploidnih in 6 (8,2 %) aneuploidnih. Povprečna starost ob operaciji se med diploidno in aneuploidno skupino statistično ni razlikovala (52 proti 54,5 let; $p = 0,52$). **REZULTATI.** Diploidna skupina je imela statistično značilno pogostejše omejen (FIGO stadij I in II) tumor kot aneuploidna (88,1 % proti 50 %; $p = 0,013$), prav tako pa tudi statistično značilno manj pridruženih bolezní (47,8 % proti 83,3 %; $p = 0,009$). Najpogosteje je bila izvedena obojestranska adneksektomija s histerektomijo (75,3 %), edina statistično značilna razlika med skupinama diploidnih in aneuploidnih vzorcev se je pojavila pri izvedbi metastazektomij (7,5 % proti 50 %; $p = 0,001$) in splenektomij (0 proti 16,7 %; $p < 0,001$). V diploidni in aneuploidni skupini ni bilo najdenih statistično značilnih ($p = 0,202$) razlik v številu laparoskopij (31,3 % proti 0 %), laparotomij (64,2 % proti 100 %) ali številu konverzij (4,5 % proti 0 %). Petletno preživetje se v skupini diploidnih in aneuploidnih vzorcev med seboj statistično značilno ni razlikovalo (92,5 % proti 83,3 %; $p = 0,432$), prav tako pa tudi ne povprečen odstotek celic v G1 fazi (95,3 % proti 85 %; $p = 0,356$). **ZAKLJUČKI.** Kljub statistično značilnim razlikam v stadiju in pridruženih boleznih med skupinama

¹ Leja Kupljen, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; leja.kupljen@gmail.com

² Karin Kovač, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ Doc. dr. Andrej Cokan, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴ Prof. dr. Darja Arko, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

* Avtorici si delita mesto prvega avtorstva

ni statistično značilne razlike v petletnem preživetju bolnic. Predvidevamo, da so nastale razlike v operativnem zdravljenju posledica napredovalih stadijev. Rezultati pretočne citometrije se v naši raziskavi niso pokazali kot povedna metoda za napoved petletnega preživetja pri bolnicah z mejno malignim tumorjem jajčnika.

Marjetka Sraka¹, Cvetka Grašič Kuhar², Barbara Gazič³

Imunohistokemična analiza izražanja glukokortikoidnih receptorjev pri zgodnjem raku dojč in njihov vpliv na odgovor na zdravljenje z neoadjuvantno sistemsko terapijo

Immunohistochemical Analysis of Glucocorticoid Receptor Expression in Early Breast Cancer and Its Influence on Response to Treatment with Neoadjuvant Systemic Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak dojč, glukokortikoidni receptor, imunohistokemija, neoadjuvantno zdravljenje

IZHODIŠČA. Glukokortikoidni receptor (GR) je različno izražen na tumorskih in imunskih celicah raka dojč, njegova izraženost pa je morda odvisna od molekularnega podtipa raka dojč, prav tako njegova izraženost morda vpliva na odgovor na neoadjuvantno sistemsko terapijo (NAST). Naš namen je vpeljati zanesljivo imunohistokemično (IHK) barvanje s protitelesi proti človeškemu GR, ga kalibrirati in validirati, drugi namen pa je oceniti izraženost GR na vzorcih raka dojč in preučiti, ali se GR izraža različno pri različnih podtipih in ali ima njegova izraženost vpliv na odgovor na NAST. Primarna hipoteza je, da se GR na tumorskih in imunskih celicah izraža različno na različnih podtipih raka dojč, sekundarna pa, da je višja izraženost GR povezana s slabšim odgovorom na NAST. **METODE.** V predkliničnem delu raziskave smo izbrali zanesljivo protiteleso proti človeškemu GR, postopek IHK barvanja z izbranim protitelesom pa kalibrirali in validirali. V kliničnem delu raziskave smo ocenili izraženost GR na tumorskih in imunskih celicah pri raku dojč. Vzorci 162 bolnic so bili izbrani prospektivno v okviru raziskave AKRA, ki je potekala na Onkološkem inštitutu Ljubljana in kasneje analizirani. Pridobili smo še podatke o pripadajočem tumorju. Pri številskih spremenljivkah smo za primerjavo med skupinami uporabili t-test za neodvisna vzorca in neparametrični test Mann-Whitney. Za primerjavo opisnih spremenljivk smo uporabili test hi-kvadrat in naredili še *post hoc* χ^2 -test z Bonferronijevim popravkom. Za oceno mere povezanosti smo z logistično regresijo izračunali razmerje obetov s 95 % intervalom zaupanja. Za vrednost testne statistike smo izbrali $\alpha = 0,05$. **REZULTATI.** Uvedli smo zanesljivo IHK barvanje s protitelesi proti GR in na vzorcih

¹ Marjetka Sraka, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; valentincic.marjeta@gmail.com

² Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Barbara Gazič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ocenili njegovo izraženost na tumorskih in imunskih celicah. Izraženost GR se na imunskih celicah ni razlikovala med posameznimi vzorci, zato rezultatov o izraženosti GR na imunskih celicah ne poročamo. Primarno hipotezo zavrnamo, saj ni bilo statistično značilne razlike v izraženosti GR na tumorskih celicah med podtipi ($p = 0,746$), zavrnamo tudi sekundarno hipotezo, saj ni bilo statistično značilne razlike v odgovoru na NAST glede na izraženost GR ($p = 0,589$). **ZAKLJUČKI.** Uspešno smo uvedli IHK barvanje na GR, ocenili njegovo izraženost na vzorcih, vendar nismo uspeli dokazati povezanosti izraženosti GR s podtipi in odgovorom na NAST.

Andraž Jahič¹, Primož Burkat², Nada Rotovnik Kozjek³

Analiza telesne dejavnosti študentov medicine in njen vpliv na telesno sestavo študentov medicine

Analysis of Physical Activity and Its Effect on Body Composition of Medical Students

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: telesna dejavnost, telesna sestava, študenti medicine, prospektivna kohortna raziskava, bioelektrična impedančna analiza, moč stiska roke, fazni kot

IZHODIŠČA. Telesna nedejavnost in sedeč način življenja imata neugoden učinek na presnovo, kar se dolgoročno odrazi kot sprememba telesne sestave. Telesno sestavo cenovno učinkovito in hitro izmerimo s pomočjo bioelektrične impedančne metode, telesno dejavnost pa najlažje ocenimo z vprašalniki. Ker kombinacija telesne nedejavnosti in neugodne telesne sestave vodita do večje pojavnosti kroničnih nenalezljivih bolezni, različnih vrst malignih bolezni, slabšega mentalnega zdravja in slabše poklicne učinkovitosti, je oza-veščanje širše javnosti bistveno. Na študentih medicine je že bilo dokazano, da med študijem ne pridobijo dovolj konkretnega znanja o pomenu telesne dejavnosti, skrb za lastno zdravje postavijo na stranski tir, kasneje pa tudi pacientom na tem področju ne podajajo dovolj informacij o dobrobitih dejavnega načina življenja in zdrave telesne sestave. **METODE.** Vse študente medicine in dentalne medicine smo v prvem letniku študija povabili k sodelovanju v raziskavi. Od prvega do šestega letnika smo jim enkrat letno v obdobju pred spomladanskim izpitnim obdobjem izmerili telesno sestavo s pomočjo bioimpedančne metode, rešili so vprašalnik o telesni dejavnosti, izmerili smo še moč stiska roke in antropometrične parametre. Pridobljene podatke smo analizirali v programu R. Poleg časovne dinamike posameznih izmerjenih parametrov smo med izmerjenim iskali razne povezave. **REZULTATI.** S Pearsonovim testom povezanosti med leti študija in posameznimi parametri smo ugotovili, da se je pri študentih povečal delež maščobe ($r = 0,157$; $p = 0,005$), znižal indeks puste telesne mase ($r = -0,200$; $p < 0,001$), povečala se je moč stiska desne roke ($r = 0,396$; $p < 0,001$). Telesna masa in fazni kot se z leti nista statistično pomembno spremenila. Nivo telesne dejavnosti se od začetka do konca študija v večini merjenih parametrov ni statistično pomembno spremenil. Z ANOVA analizo smo ugotovili, da so moški študentje bolj telesno dejavni ($p = 0,036$). Ugotovili smo tudi, da so bolj telesno dejavni ohranili več puste telesne mase, pridobili manjši odstotek telesne maščobe, imeli so višje fazne kote. Fazni kot je bil višji pri posameznikih z višjim indeksom puste telesne mase (Pearsonov test; $r = 0,400$; $p < 0,001$). Ugotovili smo tudi, da so študentje z višjim faznim

¹ Andraž Jahič, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; andro.jahic@gmail.com

² Primož Burkat, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Oddelek za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000; Medicinska fakulteta, Katedra za onkologijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

kotom ob začetku študija, do konca študija pridobili več telesne mase ($r = 0,390$; $p = 0,002$). ZAKLJUČKI. Študentom se je od začetka do konca študija telesna sestava spremenila na presnovno neugoden način, saj se je v povprečju povečal odstotek maščobe, zmanjšal pa odstotek puste telesne mase ob nespremenjeni telesni masi. Bolj telesno dejavni so z leti bolje vzdrževali pusto telesno maso, hkrati pa so pridobivali manj maščobne mase.

Filip Evgen Bergant¹, Matic Jože Grdadolnik², Monika Štalc³, Jan Jamšek⁴

Primerjava ploskovne in SPECT/CT perfuzijske scintigrafije pljuč pred operativnimi posegi

Comparison of Planar and Single-photon Emission Computed Tomography with Computed Tomography Lung Perfusion Scintigraphy before Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljuča, SPECT/CT, planarna scintigrafija, perfuzijska scintigrafija pljuč

IZHODIŠČA. Sistemi enofotonske izsevne računalniške tomografije z računalniško tomografijo (angl. *single-photon emission computed tomography with computed tomography*, SPECT/CT) postopoma nadomeščajo ploskovne gama kamere, zato se postavlja vprašanje, ali bi izvedba perfuzijske scintigrafije pljuč (PSP) v SPECT/CT tehniki omogočila natančnejšo oceno relativne perfuzije pljučnega parenhima (rPPP). **METODE.** V retrospektivni raziskavi smo z analizo ploskovnih in SPECT/CT scintigramov bolnikov, ki so na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana opravili ploskovno in SPECT/CT PSP, pridobili vrednosti rPPP za obe pljučni krili in za vse pljučne režnje. Primerjali smo vrednosti rPPP pridobljene z obema metodama in preverili, kako potencialne razlike morda vplivajo na izračun indikatorjev predoperativnega stanja pljuč ter posledično na napoved pooperativnih zapletov. Primerjali smo tudi ponovljivost ocene rPPP s pomočjo SPECT/CT tehnike in časovno potratnost uporabe obeh metod. **REZULTATI.** V raziskavo je bilo vključenih 27 bolnikov (17 moških, 10 žensk, povprečna starost 63,6 let). 21 bolnikov je bilo na PSP napotenih zaradi benigne diagnoze, 4 zaradi maligne, pri 2 bolnikih diagnoza ni bila opredeljena. Pri treh pljučnih režnjih je bila razlika med vrednostmi rPPP pridobljenimi s ploskovno in SPECT/CT metodo statistično značilno različna – $p < 0,001$ pri desnem zgornjem, $p < 0,0001$ pri desnem srednjem in $p = 0,02$ pri desnem spodnjem pljučnem režnju. Vrednosti pričakovanega pooperativnega forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (angl. *predicted postoperative forced expiratory volume in one second*, ppoFEV1) smo zaradi pomanjkljivih napotnih podatkov lahko izračunali zgolj pri sedmih bolnikih. Celokupno se vrednosti ppoFEV1 pridobljene s ploskovno in SPECT/CT metodo med seboj niso razlikovale ($p = 0,307$). Vrednosti rPPP, pridobljene z računalniško analizo scintigramov brez popravkov, in vrednosti, pridobljene s popravki specialista nuklearne medicine, se med seboj statistično niso razlikovale ($ICC > 0,9$). Vrednosti rPPP,

¹ Filip Evgen Bergant, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; febergant@gmail.com

² Matic Jože Grdadolnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Monika Štalc, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Asist. Jan Jamšek, dr. med., FEBNM, Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

pridobljene z analizo scintigramov s strani specialista in vrednosti, pridobljene z analizo s strani študenta medicine, se med seboj statistično niso razlikovale ($ICC > 0,8$). Analiza SPECT/CT scintigramov je trajala dlje od analize ploskovnih scintigramov (povprečni čas 264 s proti 86 s, $p = 0,006$). ZAKLJUČKI. Ploskovna in SPECT/CT PSP sta primerljivi metodi pridobivanja informacij o rPPP. Do pomembnih razlik v oceni rPPP prihaja predvsem pri desnem pljučnem krilu, predvidoma zaradi njegove kompleksnejše anatomske zgradbe. SPECT/CT metoda je zelo ponovljiva in primerljiva ne glede na izvajalca segmentacije, hkrati pa je časovno bolj potratna kakor ocena s pomočjo ploskovne tehnike. Zaradi možnosti večjih odstopanj pri popolnoma samodejni segmentaciji pljučnih režnjev je nadzor ustrezno izkušenega specialista nuklearne medicine vseeno še vedno potreben. S SPECT/CT analizo bi morda lahko natančneje razdelili bolnike, ki so kandidati za resekcijo dela pljuč, vendar bi za to potrebovali obširnejšo prospektivno raziskavo z večjim številom vključenih bolnikov.

Petra Prosen¹, Manja Vidic², Maja Šoštarčič³, Neli Vintar⁴

Psihofizični dejavniki tveganja za bolečino po operativnem zdravljenju zloma distalnega dela koželjnice

Psychophysical Risk Factors for Pain after Surgical Management of Distal Radius Fracture

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna, bolečina, zlom, koželjnica, PCA, črpalka

IZHODIŠČA. Za kirurško zdravljenje zloma distalnega dela koželjnice je značilna huda pooperativna bolečina. Pooperativno bolečino je potrebno učinkovito lajšati, da zagotovimo uspešno in hitro pooperativno rehabilitacijo. Operacija zloma distalnega dela koželjnice se v zadnjem desetletju običajno opravi v aksilarnem bloku. Po izzvenelem bloku bolniki občutijo bolečino, ki je lahko huda, če ne zagotovimo ustreznega zdravljenja z analgetiki. V raziskavi smo želeli ugotoviti, kakšen vpliv imajo psihofizične značilnosti posameznika na jakost pooperativne bolečine, na uspešnost lajšanja akutne pooperativne bolečine z opioidnim analgetikom piritramidom in na razvoj kronične bolečine. **METODE.** V prospektivni, randomizirani, enojno slepi raziskavi smo pri bolnikih, operiranih zaradi zloma distalnega dela koželjnice, starih med 18 in 65 let, merili bolečinski prag z algometrom. Z vprašalnikom Kratek popis bolečine smo dobili ocene jakosti bolečine z vizualno analogno lestvico (angl. *visual analogue scale*, VAS) in vpliv bolečine na bolnikove vsakodnevne aktivnosti. Predoperativno so reševali tudi vprašalnik o katastrofizaciji bolečine. Bolniki so bili operirani v področni anesteziji (aksilarni blok) in so po posegu prejeli analgetično mešanico piritramida preko črpalke, ki je omogočala nepretrgano infuzijo analgetika ter enkratne odmerke, ki si jih je s črpalko apliciral bolnik sam (angl. *patient control analgesia*, PCA). **REZULTATI.** Z dajanjem piritramida preko črpalke za PCA prvi pooperativni dan bolečina ni bila uspešno lajšana, saj je bila povprečna ocena bolečine z uporabo VAS lestvice 4,33. Jakost pooperativne bolečine se med ženskami in moškimi ni statistično značilno razlikovala. Prav tako se ženske in moški niso statistično značilno razlikovali v vrednosti bolečinskega praga in porabi opioidnega analgetika. Nismo ugotovili povezanosti med bolečinskim pragom in jakostjo pooperativne bolečine ter med bolečinskim pragom in pooperativno porabo opioidnega analgetika piritramida. Pokazali smo statistično značilno povezanost med vrednostjo bolečinskega praga in nastankom

¹ Petra Prosen, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; petraprosen@gmail.com

² Manja Vidic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Maja Šoštarčič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in perioperativno intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Neli Vintar, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in perioperativno intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

kronične bolečine tri mesece po operaciji. Bolniki, ki so imeli bolečino tri mesece po posegu, so imeli značilno nižji bolečinski prag kot bolniki, ki bolečine po treh mesecih niso imeli. Nismo uspeli ugotoviti povezanosti med seštevkom točk vprašalnika o katastrofizaciji bolečine in jakostjo pooperativne bolečine ter med seštevkom točk vprašalnika o katastrofizaciji bolečine in porabo opioidnega analgetika. **ZAKLJUČKI.** Z raziskavo smo ugotovili, da nižji bolečinski prag vpliva na razvoj kronične bolečine pri bolnikih, ki so bili operirani zaradi zloma distalnega dela koželjnice, saj so imeli še tri mesece po operaciji bolečine v operiranem predelu. Napačno smo predvidevali, da nižji bolečinski prag pomeni višjo jakost pooperativne bolečine in večjo pooperativno porabo opioidnega analgetika. Menimo, da je lajšanje bolečine po operaciji s črpalko za PCA učinkovita metoda lajšanja pooperativne bolečine. Uporaba vprašalnika Kratek popis bolečine je primeren način spremljanja pooperativne bolečine in njenega vpliva na bolnikovo življenje.

Zala Kogoj^{1*}, Lana Lah^{2*}

Vpliv hrupa na fiziološke parametre novorojenčkov

The Effect of Noise on Physiological Parameters of Newborns

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neonatalna enota, novorojenček, hrup, fiziološki parameter

IZHODIŠČA. V okolju neonatalnih enot so novorojenčki pogosto prekomerno izpostavljeni hrupu, ki ima kot stresni okoljski dražljaj številne posledice na njihovo zdravje, razvoj in izide zdravljenja. Ameriška akademija za pediatrijo je določila dovoljene in kritične vrednosti hrupa za neonatalne enote, ki pa so večkrat presežene. Z raziskavo smo želeli opredeliti obremenjenost s hrupom na Kliničnem oddelku (KO) za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana in preveriti, ali hrup vpliva na fiziološke parametre novorojenčkov (srčno frekvenco (SF) in nasičenost hemoglobina s kisikom (angl. *peripheral oxygen saturation*, SpO₂)). METODE. Jakost zvoka smo na oddelku neprekinjeno merili 21 dni zapored. Meritve smo razdelili po obdobjih in jih statistično obdelali z analizo variance za ponavljajoče meritve. V drugem delu smo izvedli prospektivno kohortno raziskavo, v katero smo vključili 30 novorojenčkov, hospitaliziranih na KO za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana, ki so bili kardiorespiratorno stabilni. Merili smo njihovo SF in SpO₂ ob sočasnem merjenju jakosti zvoka. Za analizo povezanosti med meritvami smo uporabili regresijsko analizo s fiksnimi dejavniki za panelne podatke; primerjavo kliničnih in demografskih značilnosti novorojenčkov pa smo opravili s t-testom za neodvisna vzorca, Fisher-Freeman-Haltonovim natančnim testom ter Fisherjevim natančnim testom. REZULTATI. Jakost zvoka na oddelku presega priporočene vrednosti v dopoldanskem, popoldanskem in nočnem času, pri čemer je dopoldanska izmena najhrupnejša ($p < 0,00005$). V obdobju vizite je jakost zvoka višja kot v obdobjih hranjenja in nege ali v obdobjih brez dejavnosti ($p < 0,0005$). Vpliv povprečne jakosti zvoka na SF novorojenčkov je bil pozitiven ($p < 0,0005$), medtem ko vpliva povprečne jakosti zvoka na SpO₂ nismo dokazali. Med novorojenčki, pri katerih smo zaznali statistično značilno korelacijo med jakostjo zvoka in spremembo fizioloških parametrov, se je SF večini novorojenčkov zvišala, SpO₂ pa znižala. Skupina novorojenčkov, pri kateri smo dokazali statistično značilno korelacijo med SF in jakostjo zvoka, se v analiziranih demografskih in kliničnih značilnostih ni statistično značilno razlikovala od skupine, pri kateri te korelacije nismo dokazali. ZAKLJUČKI. Z raziskavo smo ugotovili, da raven hrupa na oddelku presega priporočene vrednosti tekom celega dne, najbolj v dopoldanskem času in obdobjih vizite. Dokazali smo povezavo med povprečno SF novorojenčkov in povprečno jakostjo zvoka, česar za SpO₂ nismo potrdili. Pri novorojenčkih s korelacijo med jakostjo zvoka in fiziološkimi parametri se je SF v povezavi z višjo jakostjo zvoka zvišala, SpO₂ pa znižala.

* Avtorja si delita mesto prvega avtorstva

¹ Zala Kogoj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Lana Lah, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; lana.lah24@gmail.com

Tina Lapajne¹, Lara Lojen Valentak²

Priprava endometrija za prenos zamrznjenih zarodkov v povezavi s perinatalnimi izidi

Endometrial Preparation for Frozen Embryo Transfer in Association with Perinatal Outcomes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prenos zamrznjenih zarodkov, naravni cikel, cikel s hormonsko nadomestno terapijo, perinatalni izidi

IZHODIŠČA. Zaradi izboljšanja laboratorijskih postopkov zamrzovanja zarodkov v postopkih zunajtelesne oploditve (ZTO) in posledično boljšega preživetja zarodkov ter težnje k prenosu enega zarodka, v izogib večplodnim nosečnostim, uporaba prenosa zamrznjenih zarodkov (angl. *frozen embryo transfer*, FET) narašča po celem svetu. Podatki kažejo, da je FET povezan z neugodnimi perinatalnimi izidi kot so hipertenzivne bolezni v nosečnosti, veliki plodovi za gestacijsko starost in mikrosomijo. Razlog za to še ni povsem pojasnjen, lahko pa bi bil povezan z načinom priprave endometrija za prenos zamrznjenih zarodkov. Priprava endometrija za FET lahko poteka v naravnem ciklusu (angl. *natural cycle frozen embryo transfer*, NC-FET) ali v ciklusu z zdravili – stimuliranjem ciklusu (angl. *stimulated cycle frozen embryo transfer*, SC-FET) ali ciklusu s hormonsko nadomestno terapijo (angl. *hormone replacement therapy frozen embryo transfer*, HRT-FET). Različne raziskave so pokazale, da se v primerjavi z NC-FET, v ciklusu z zdravili pomembno pogosteje pojavljajo različni zapleti v nosečnosti. Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti ali so zapleti v nosečnosti pri ženskah, ki so zanosile po prenosu zamrznjenega zarodka, povezani z načinom priprave endometrija. Naša hipoteza je bila, da se v postopku priprave endometrija za FET z zdravili, pogosteje pojavljajo zapleti v nosečnosti. METODE. Izvedli smo retrospektivno analizo zapletov v nosečnosti pri bolnicah, ki so imele med leti 2016 in 2021 na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani FET. Opazovani izidi so bili hipertenzivne motnje v nosečnosti, nosečnostna sladkorna bolezen, motnje placentacije, prezgodnji porod, prezgodnji razpok plodovih ovojev, porod s carskim rezom, majhen plod za gestacijsko starost, velik plod za gestacijsko starost, nizka porodna teža in makrosomija novorojenčka. Izide smo primerjali pri bolnicah, ki so imele NC-FET, SC-FET ali HRT-FET. REZULTATI. Med 351 bolnicami, vključenimi v končno analizo, jih je imelo 239 (68,1 %) NC-FET, 31 (8,8 %) SC-FET, 81 (23,1 %) pa HRT-FET. Pri HRT-FET smo ugotovili značilno večjo verjetnost za pojav hipertenzivnih motenj v nosečnosti, prezgodnjega poroda, poroda s carskim rezom in nizko porodno težo novorojenčka v primerjavi z NC-FET. Med SC-FET in NC-FET ni bilo statistično značilnih razlik v pojavnosti opazovanih perinatalnih izidov. ZAKLJUČKI. Z rezultati smo delno potrdili našo hipotezo. Preiskovanke v skupini HRT-FET so imele v naši raziskavi statistično značilno večjo verjetnost za pojav

¹ Tina Lapajne, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Lara Lojen Valentak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

nekaterih perinatalnih zapletov v primerjavi s preiskovankami v skupini NC-FET, medtem ko med SC-FET in NC-FET ni bilo statistično značilnih razlik v pojavnosti opazovanih perinatalnih izidov.

Martin Verbič¹, Marjeta Terčelj², Katja Lakota³

Serumski označevalci granulomskega vnetja in razvoja fibroze pri sarkoidozi

Serum Markers of Granulomatous Inflammation and Development of Fibrosis in Sarcoidosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sarkoidoza, serumski označevalci, granulomsko vnetje, pljučna fibroza

IZHODIŠČA. Sarkoidoza je sistemska bolezen, ki do sedaj etiološko še ni dokončno pojasnjena. Zanj so značilni nekazeozni granulomi v različnih organih, najpogosteje v pljučih, očeh in na koži. Klinična slika je lahko povsem asimptomatska in počasi razvijajoča, ali pa se kaže kot akutna bolezen. Akutna oblika, imenovana tudi Löfgrenov sindrom, po navadi spontano izzveni, neakutna pa lahko preide v kronično obliko s poslabšanjem bolezni. Do sedaj še ni nobenega značilnega označevalca, ki bi nam pomagal napovedati potek sarkoidoze. Namen raziskovalne naloge je bil določiti pomen ravni serumskih označevalcev za napoved poteka bolezni v remisijo ali progres, hkrati pa dobiti pomoč pri čimprejšnji odločitvi za imunosupresivno zdravljenje že v času diagnostike, kar bi omogočilo hitrejše in boljše zdravljenje bolnikov s sarkoidozo ali omilitev težjega poteka bolezni. **METODE.** Iz serumskih vzorcev 135 bolnikov s sarkoidozo in 56 zdravih kontrol smo z metodami multipleks, imunonefelometrija in encimska imunoadsorpcijska preiskava (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) določili ravni označevalcev CA15-3 (angl. *cancer antigen 15-3*), CC16 (angl. *Clara cell protein*), CCL2 (angl. *chemokine (C-C motif) ligand 2*), CCL5 (angl. *chemokine (C-C motif) ligand 5*), CCL18 (angl. *chemokine (C-C motif) ligand 18*), Coll1a1 (angl. *collagen type 1 alpha-1*), CTO (angl. *chitotriosidase*), CXCL9 (angl. *chemokine (C-X-C motif) ligand 9*), CXCL10 (angl. *chemokine (C-X-C motif) ligand 10*), IFN-g (angl. *interferon gamma*), IL-6 (angl. *interleukin 6*), IL-10 (angl. *interleukin 10*), IL-12p40 (angl. *interleukin 12 subunit p40*), IL-13 (angl. *interleukin 13*), IL-18 (angl. *interleukin 18*), IL-2R (angl. *interleukin 2 receptor*), SAA (angl. *serum amyloid A*), SP-D (angl. *surfactant protein D*), TNF-a (angl. *tumor necrosis factor alpha*) in TNFR2 (angl. *tumor necrosis factor receptor 2*). Bolnikom s sarkoidozo smo ob diagnozi izmerili parametre pljučne funkcije FVC% (angl. *Forced Vital Capacity Percentage*) in DLco% (angl. *Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide Percentage*) ter jim na podlagi rentgenske slike prsnega koša z radiološkimi razredi (angl. *chest X-Ray score*) določili obseg granulomskega vnetja in obseg fibroze v pljučnem parenhimu. **REZULTATI.** Serumске ravni označevalcev CA15-3, CC16, CCL18, CXCL9,

¹ Martin Verbič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mv2168@student.uni-lj.si

² Izr. prof. dr. Marjeta Terčelj, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

³ Dr. Katja Lakota, mag. farm., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, 6000 Koper; Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

CXCL10, IL18, IL-2R, SAA, in TNFR2 so bile pri celotni kohorti bolnikov s sarkoidozo statistično značilno zvišane, medtem ko je bila raven Colla1 statistično značilno znižana. V podskupini bolnikov z akutno sarkoidozo so bili vsi statistično značilno različni označevalci višji kot pri bolnikih z neakutno sarkoidozo, SP-D pa je bil statistično značilno znižan. V podskupini bolnikov z neakutno obliko je FVC% statistično značilno povezan s CTO, IL-18, IL-2R, SAA in TNF- α , pri isti skupini pa DLco% s CA15-3, CC16, CXCL9, IL-18, IL-2R, SAA, SP-D, TNF- α in TNFR2. Pri podskupini bolnikov z neakutno sarkoidozo so samo z obsegom granulomskega vnetja v pljučih povezani CA15-3, CC16 in IL-18. ZAKLJUČKI. Ugotovili smo, da je raven večine označevalcev višja pri sarkoidozi, razlikuje pa se med akutno in neakutno obliko bolezni. Znotraj podskupine neakutnih bolnikov ravni nekaterih označevalcev korelirajo z obsegom granulomskega vnetja v pljučnem parenhimu in že prisotne fibroze v času diagnoze. SP-D bi lahko imel napovedni klinični pomen za oceno poteka bolezni skupaj s klinično sliko in radiološkimi spremembami.

Tajda Španring¹, Špela Turk², Irena Plahuta³, Kevin Laufer⁴, Tomislav Magdalenič⁵, Aleks Brumec⁶, Stojan Potrč⁷, Arpad Ivanecz⁸

Povezava med debelostjo in kratkoročnimi izidi laparoskopske resekcije jeter – izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Maribor

The Association Between Obesity and Short-Term Outcomes After the Laparoscopic Liver Resection: A Single Institution Experience

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: laparoskopija, hepatektomija, indeks telesne mase, debelost, izid zdravljenja

IZHODIŠČA. Debelost predstavlja veliko javnozdravstveno breme in je vzrok številnih spremljajočih bolezni. Zaradi vse bolj razširjene uporabe minimalno invazivne kirurgije pri benignih in malignih spremembah je pomembno poznati izide laparoskopske resekcije jeter pri bolnikih z debelostjo. S tem namenom smo želeli opredeliti kratkoročne operacijske izide po laparoskopski resekciji jeter pri debelih bolnikih ter jih primerjati z bolniki z normalno in čezmerno telesno maso. **METODE.** Retrospektivno smo analizirali vseh 235 bolnikov, pri katerih smo od leta 2008 do 2023 opravili laparoskopsko resekcijo jeter. Bolnike smo glede na indeks telesne mase razdelili v tri skupine: normalna telesna masa (18,5–24,9 kg/m²), čezmerna telesna masa (25,0–29,9 kg/m²) in debelost (≥ 30,0 kg/m²). Skupine smo primerjali glede na njihove predoperacijske značilnosti ter med- in pooperacijske izide. **REZULTATI.** Kljub višji oceni glede na Klasifikacijo ameriškega združenja anesteziologov v skupini debelih ni bilo pomembnih razlik v medoperacijskih zapletih (izguba krvi, poškodbe okoliških struktur, preklon v odprto metodo) glede na drugi skupini (p = 0,619). Ni bilo statistično značilnih razlik v splošni obolevnosti (p = 0,582), prav tako ne v hudi obolevnosti (p = 0,784) ali smrtnosti (p = 1,000). **ZAKLJUČKI.** Debelost ni prepričljiv dejavnik tveganja za slabše kratkoročne izide pri laparoskopski resekciji jeter. Zato jo lahko izvajamo tudi pri bolnikih s čezmerno telesno maso in debelostjo.

¹ Tajda Španring, štud.med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; tajda.spanring@gmail.com

² Špela Turk dr. med., Klinični oddelek za Abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Asist. Irena Plahuta dr. med., Klinični oddelek za Abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁴ Kevin Laufer, štud.med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁵ Tomislav Magdalenič dr. med., Klinični oddelek za Abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁶ Aleks Brumec, štud.med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁷ Prof. dr. Stojan Potrč dr. med., Klinični oddelek za Abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁸ Doc. dr. Arpad Ivanecz dr. med., Klinični oddelek za Abdominalno in splošno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Tabela 1. Medoperacijski izidi v treh skupinah. IQR - medkvartilni razmik (angl. *interquartile range*); n - število oseb

Izid	Normalna telesna masa (n = 72)	Čezmerna telesna masa (n = 119)	Debelost (n = 44)	p-vrednost
Čas operacije (min)	160 (IQR 112-210)	160 (IQR 120-210)	160 (IQR 110-188)	0,627
Preklop v odprto metodo (da)	11 (15,3 %)	14 (11,8 %)	7 (15,9 %)	0,695
Izguba krvi (mL)	120 (IQR 43-308)	150 (IQR 20-330)	165 (IQR 50-388)	0,694
Potreba po transfuziji (da)	12 (16,7 %)	7 (5,9 %)	6 (13,6 %)	0,036

Urban Učanjšek¹, Matija Barba², Robert Marčun³, Boštjan Rituper⁴

Vpliv bisoprolola na delovanje kardiovaskularnega sistema in simptomatiko pri odraslih bolnikih z dolgim COVID-19

Influence of Bisoprolol on the Function of Cardiovascular System and Symptomatic in Adult Patients with Long COVID-19

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dolgi COVID-19, bisoprolol, kardiovaskularni sistem, simptomatika

IZHODIŠČA. Pri številnih bolnikih se po preboleli okužbi s SARS-CoV-2 pojavijo nespecifični simptomi kot so težko dihanje, bolečina v prsih, hitro bitje srca, omotica in občutek zmanjšane telesne zmogljivosti, kar imenujemo dolgi COVID-1. Ta predstavlja diagnostični in terapevtski izziv, saj se simptomi in njihovo trajanje med bolniki precej razlikujejo. Etiologija dolgega COVID-19 ni popolnoma pojasnjena. Med drugim se v patogenezo verjetno vpleta tudi disfunkcija avtonomnega živčevja. Bisoprolol je kardioselektivni β -blokator, ki se je izkazal kot učinkovita terapija za lajšanje simptomov pri nekaterih kliničnih sindromih, povezanih z disfunkcijo avtonomnega živčevja. **METODE.** V opazovalno klinično raziskavo je bilo vključenih 34 odraslih bolnikov z dolgim covidom (povprečna starost 46 let, 18 moških, 16 žensk). Vsi preiskovanci so opravili cikloergometrijo, UZ srca s posnetki dolžinske deformacije (angl. *global longitudinal strain*, GLS) miokarda in 24-urni EKG. Pridobljena je bila subjektivna ocena intenzivnosti simptomov dolgega covid. Dvema tretjinama bolnikov je bila naključno uvedena terapija z bisoprololom ter čez približno sedem mesecev ponovljene vse preiskave. Statistična analiza je bila opravljena v programu GraphPad Prism. Vrednost $p \leq 0,05$ je bila opredeljena kot statistično značilna. **REZULTATI.** Po približno sedmih mesecih je bilo ugotovljeno izboljšanje okrevanja srčne frekvence (angl. *heart rate recovery*, HRR), višja maksimalna poraba kisika, nižje vrednosti troponina T, višji GLS ter manj intenzivna simptomatika. Pri bolnikih, ki so prejeli bisoprolol, je bilo v primerjavi z nezdravljenimi bolniki statistično značilno izboljšanje parametrov HRR, maksimalne porabe kisika, nižji troponin T in nižji končni diastolični volumen levega prekata. Analiza vpliva bisoprolola na trajanje simptomatike ni pokazala statistično značilnih rezultatov. **ZAKLJUČKI.** Bisoprolol ima negativni kronotropni in inotropni učinek in se uporablja za zdravljenje tahikardij in srčnega popuščanja. Z opravljeno raziskavo

¹ Urban Učanjšek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; urban.ucanjsek@gmail.com

² Matija Barba, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ doc. dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, 4260 Bled

⁴ asist. dr. Boštjan Rituper, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

ugotavljamo, da so pri simptomatskih preiskovancih, ki so prejeli bisoprolol, simptomi v povprečju izzveneli okoli 40 dni hitreje kot pri simptomatskih preiskovancih, ki terapije niso prejeli. To domnevo potrjuje analiza subjektivnega vpliva bisoprolola na simptomatiko, v kateri je več kot 78 % zdravljenih preiskovancev menilo, da je zdravilo učinkovito pri blaženju simptomov dolgega covid (p = 0,007). Prav tako se je statistično značilno ob ponovnem pregledu zmanjšala intenziteta vodilnega simptoma (p = 0,005). Našo delovno hipotezo, da bisoprolol pospeši okrevanje bolnikov z dolgim covidom, kljub statistično neznačilni Kaplan-Meierjevi analizi (p = 0,092) potrjujemo, vendar bo zaradi premajhnega števila vključenih bolnikov treba opraviti potrditvene raziskave.

Janina Simončič¹, Primož Rožman², Zala Lužnik Marzidovšek³, Marko Hawlina⁴

Matične celice in zunajcelični vezikli za zdravljenje očesnih bolezni

Stem Cells and Extracellular Vesicles for the Treatment of Ocular Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oftalmologija, regenerativna medicina, starostna makularna degeneracija, glavkom, bolezn roženice, klinična preiskovanja

Matične celice (MC) in zunajcelični vezikli (ZV) predstavljajo obetavne terapevtske pristope za zdravljenje različnih očesnih bolezni. Pluripotentne embrionalne matične celice (angl. *embryonic stem cells*, ESC) in inducirane pluripotentne matične celice (angl. *induced pluripotent stem cells*, iPSC) imajo sposobnost diferenciacije v različne celične tipe, kar omogoča njihovo uporabo pri obnavljanju poškodovanih tkiv. Zunajcelični vezikli, kot so eksosomi, mikrovezikli in apoptozna telesa, pa sodelujejo pri medceličnem signaliziranju in prenosu terapevtskih molekul. Očesne bolezni, kot so diabetična retinopatija, bolezn roženice, starostna degeneracija makule, suho oko, glavkom ter distrofije mrežnice, predstavljajo glavni izziv sodobne oftalmologije. Tradicionalni načini zdravljenja, kot so operacija in kapljice za oči, imajo pogosto omejitve, kar je spodbudilo raziskovanje naprednih načinov zdravljenja, kot so genska terapija, celična terapija in tkivni inženiring. Pri diabetični retinopatiji se kažejo obetavni rezultati zdravljenja z MC, še posebej z matičnimi celicami iz krvotvornega sistema in induciranimi pluripotentnimi matičnimi celicami pri spodbujanju obnove žil in zmanjševanju stanjšanja mrežnice. Za bolezn roženice so inovativni pristopi, kot je *ex vivo* gojenje limbalnih celic, omogočili stabilizacijo očesne površine brez potrebe po alogenskih presadkih. Pri starostni degeneraciji makule potekajo klinična preskušanja z zamenjavo prizadetih celic retinalnega pigmentnega epitelija s celicami iz ESC in iPSC. Poleg tega ZV, zlasti eksosomi, pridobljeni iz mezenhimskih MC, kažejo potencial za zmanjšanje oksidativnega stresa in izboljšanje stanja mrežnice. V primeru suhega očesa so presaditve celic MC izboljšale izločanje solz in zmanjšale osmolarnost solznega filma, kar odpira možnosti za ublažitev simptomov. Pri glavkomu so ZV iz ESC in iPSC pokazali vpliv na funkcijo trabekularnega mrežja, kar lahko zmanjša intraokularni tlak. Eksosomi iz matičnih celic se izkažejo za učinkovite pri zmanjševanju apoptoze retinalnih ganglijskih celic in vplivajo na funkcionalno obnovo. Kljub obetavnim rezultatom je uporaba terapij z matičnimi celicami in zunajceličnimi vezikli še vedno pred izzivi. Etična vprašanja glede uporabe embrionalnih matičnih celic ostajajo, medtem ko imunosupresija

¹ Janina Simončič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; janina@simed.si

² Primož Rožman dr. med., Zavod RS za Transfuzijsko medicino Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana

³ Zala Lužnik Marzidovšek dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana; Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Marko Hawlina dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana; Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ostaja potrebna pri alogenskih presadkih. Natančna standardizacija metodologij in protokolov ter boljše razumevanje terapevtskih mehanizmov so ključni za nadaljnji razvoj teh pristopov. Napredek na področju tehnologije matičnih celic in raziskav zunajceličnih veziklov kaže na obetavno prihodnost zdravljenja očesnih bolezni, kljub izzivom, ki jih prinaša njihova kompleksnost. Čeprav je veliko raziskav še vedno na živalskih modelih, klinična preskušanja napredujejo, kar kaže na obetavno prihodnost regenerativne medicine v oftalmologiji.

Julija Kalcher^{1*}, Vid Rotvejn Pajič^{2*}

Etični vidiki cepljenja zdravstvenih delavcev

Ethical Aspects of the Vaccination of Healthcare Workers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, COVID-19, gripa, zdravstveni delavci, etika

IZHODIŠČA. Zdravstveni delavci so pomemben vir informacij o cepljenju in imajo tako velik vpliv na precepljenost družbe, hkrati pa so pogosto v stiku z ranljivejšimi bolniki, ki jih nalezljive bolezni – na primer gripa ali koronavirusna bolezen 2019 – lahko bolj ogrožajo kot povprečnega človeka. Čeprav so nazori zdravstvenih delavcev o cepivih torej ključnega pomena tako za posamezne bolnike kot za splošno družbo, pa se mnenja zaposlenih v zdravstvu o pomembnosti cepiv močno razlikujejo. **METODE.** Izvedli smo presečno raziskavo na skupini slovenskih zdravstvenih delavcev in študentov zdravstvene smeri. Pripravili smo vprašalnik z 42 vprašanji o stališčih in izkušnjah s cepljenjem ter mnenju o ustreznosti ukrepov za zviševanje precepljenosti zdravstvenega osebja. Povezanost med spremenljivkami smo analizirali s Fisherjevim eksaktnim testom oz. testom hi kvadrat pri spremenljivkah z več kot dvema kategorijama. Zaradi velikega števila preverjenih hipotez smo mejo statistične značilnosti postavili pri $p \leq 0,001$ in analizo izvedli s programom MedCalc. **REZULTATI.** Odzvalo se je 1.202 zdravstvenih delavcev in študentov. Potrdili smo povezavo med delovnim mestom in odnosom do cepljenja ($p < 0,001$), povezavo med zaupanjem v strokovne vire ter priporočili in stališči do cepljenja ($p < 0,001$) in povezavo med izobraženostjo o cepljenju in stališči ($p < 0,001$). Pri vseh treh hipotezah smo ugotovili razlike v odgovarjanju med zdravniki in medicinskimi sestrami ($p < 0,001$), ne pa tudi med medicinskimi sestrami s srednješolsko in univerzitetno izobrazbo ($p > 0,001$). Lahko dostopno cepljenje se je zdel ustrezen ukrep 90 % anketirancev, sledila je odškodnina v primeru zapletov (81 %) in informiranje in izobraževanje o koristih cepljenja zdravstvenih delavcev (74 %). Nefinančne spodbude so se zdele ustrezne 52 %, obvezno cepljenje 44 % in finančne spodbude 25 % preiskovancev. **ZAKLJUČKI.** Delovno mesto je povezano s stališči do cepljenja; zdravniki so cepljenju bolj naklonjeni kot medicinske sestre. Med zaupanjem v strokovne vire, priporočila in farmacevtska podjetja ter stališči do cepljenja obstaja povezava. Izobraženost in poučenost o cepivih sta povezani s stališči do cepljenja. Zdravstvenim delavcem se najustreznejši ukrep za zviševanje precepljenosti zdi lahko dostopno cepljenje, sledijo odškodnine v primeru hujših stranskih učinkov in izobraževanje o cepljenju. Manj ustreznih ukrepi so finančne ter nefinančne spodbude in zakonsko predpisano cepljenjem.

* Avtorja si delita mesto prvega avtorstva

¹ Julija Kalcher, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; julijakalcher@gmail.com

² Vid Rotvejn Pajič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana



ŠTUDENSKI MEDICINSKI RAZISKOVALNI KONGRES 2024

- 3** Editorial – *Manca Bregar*
- 5** Scientific Manuscript – A Research and Review Paper – *Gašper Tonin*
- 11** A Case-based Presentation of a Doctoral Programme Course – *Iztok Potočnik, Teodora Zupanc*
- 17** Liver Microdialysis – Direct Intrahepatic Monitoring – *Sergej Godec*
- 27** Predatory Journals and Other Traps for Young Researchers – *Ksenija Geršak*
- 35** Stem Cells and Extracellular Vesicles for the Treatment of Ocular Diseases – *Janina Simončič, Primož Rožman, Zala Lužnik Marzidovšek, Marko Hawlina*
- 49** Research and Innovations in Traumatology – *Matevž Tomaževič*
- 57- Abstracts**